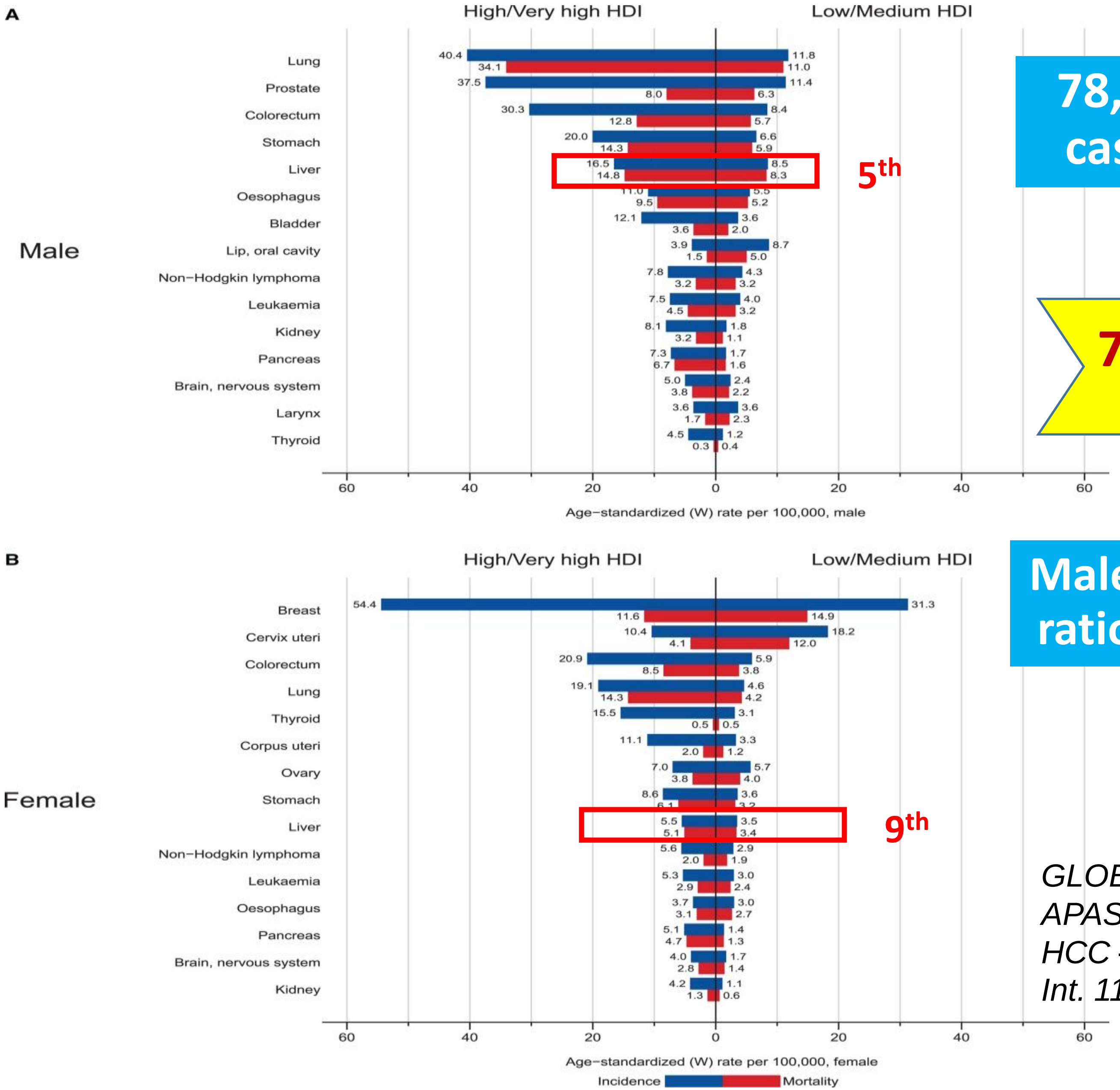
Chẩn đoán sớm Ung thư biểu mô tế bào gan và đánh giá giai đoạn

PGS.TS.BS BÙI HỮU HOÀNG
Phó Chủ tịch Hội Gan mật TpHCM
Trưởng Khoa Tiêu hóa
Bệnh viện Đại Học Y Dược TpHCM

Incidence & Mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries GLOBOCAN 09/2018



78,200 new cases/year

75% in Asia

Male to female ratio: 2:1 – 4:1

GLOBOCAN 2018
APASL Guidelines for HCC – 2017, Hepatol Int. 11:317-370

Liver Cancer and Chronic Hepatitis B

Liver Cancer is a Leading Cause of Cancer Deaths in Countries where Chronic Hepatitis B is Prevalent

	Chronic hepatitis B prevalence	Liver cancer ranking as cause of cancer death in men
Thailand	≥ 7%	1
Vietnam	≥ 7%	1
China	≥ 7%	2
Korea	≥ 7%	2
Philippines	≥ 7%	2
Indonesia	≥ 7%	3
Singapore	≥ 7%	3
Malaysia	≥ 7%	4
India	~ 3%	7
Australia	< 2%	11
New Zealand	< 2%	12

Source: WHO International Agency for Research on Cancer GLOBOCAN 2008

Hepatocellular Carcinoma (HCC)

> 90% of primary liver cancer is HCC

Why HCC rates are increasing?

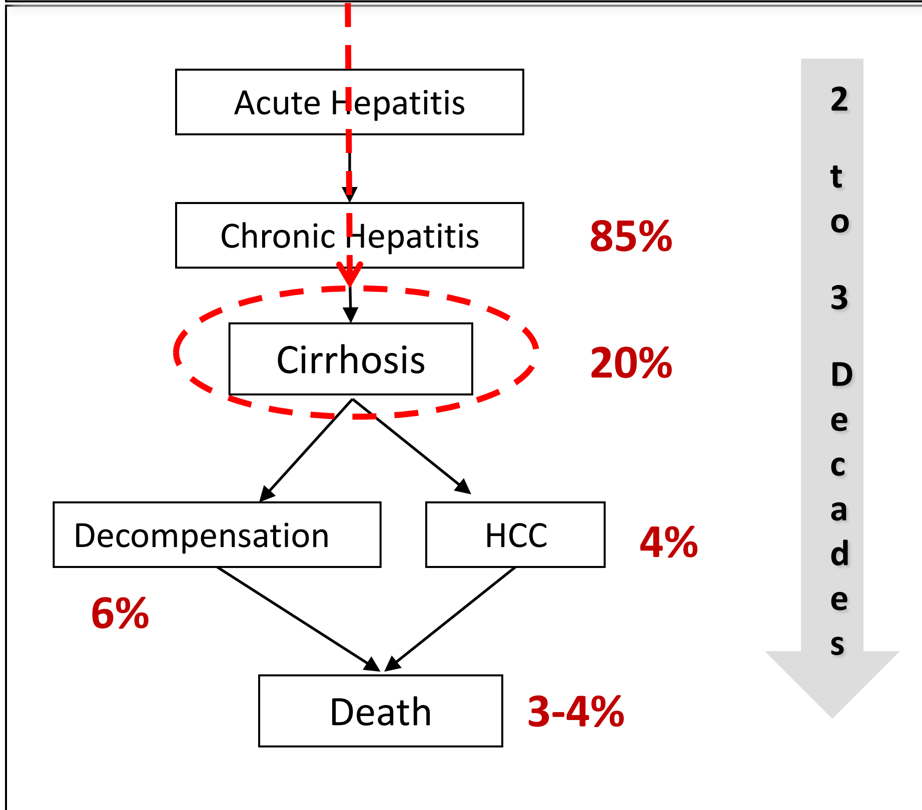
Increasing incidence of **cirrhosis**

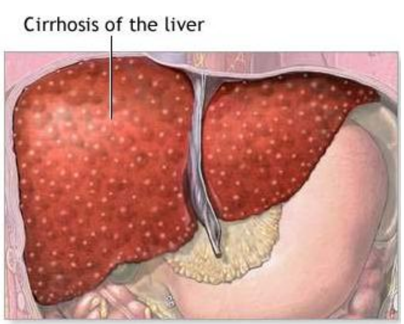
- HCV
- HBV infection acquired 2 to 3 decades earlier
- Alcohol
- Non-alcoholic fatty liver disease

Improved survival of patients with **cirrhosis**

- Improved outcomes of esophageal varices and peritonitis

HBV and HCV infection increases the risk for HCC by promoting fibrosis and cirrhosis



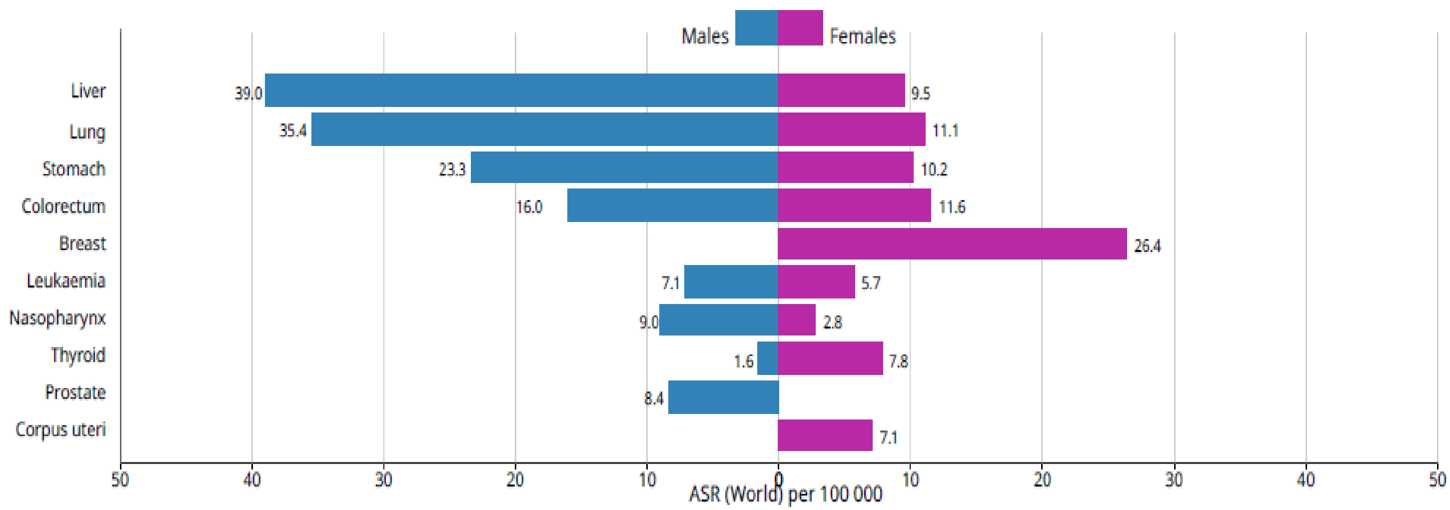


Cirrhosis is a chronic liver disease which causes damage to liver tissue as well as scarring (fibrosis; nodular regeneration)

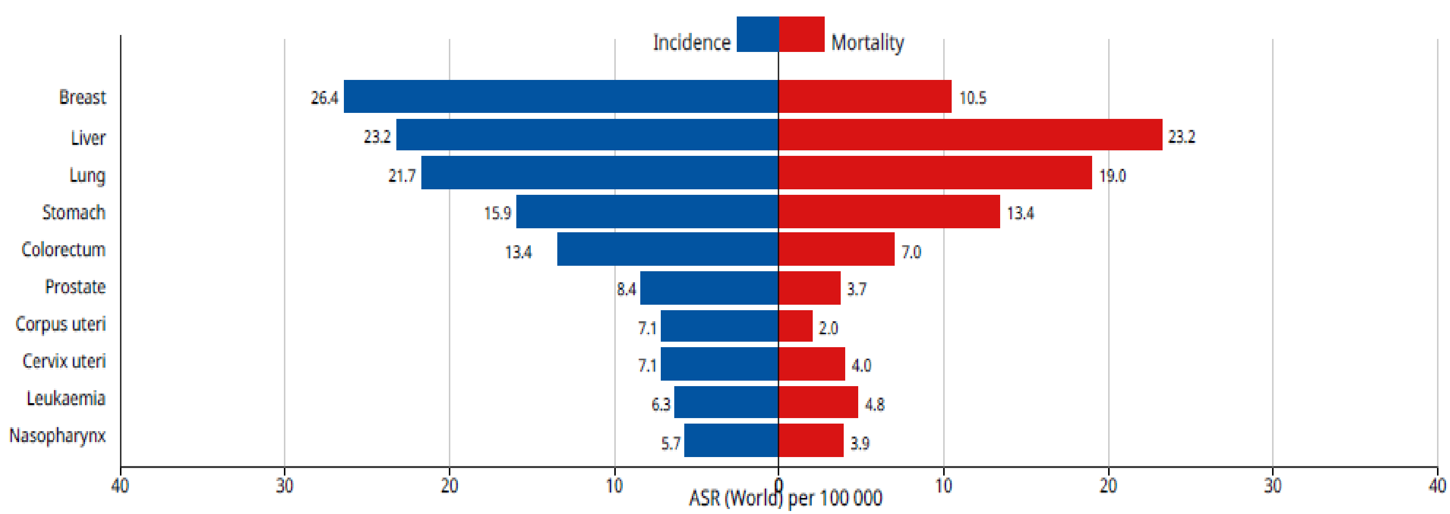
Bruix et al. 2011 Hepatology 53 (3)
EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of HCC 2011
NCCN Guidelines 2016 Hepatobiliary Cancers
Japan Society of Hepatology, Clinical Practice Guidelines for HCC 2009

Liver Cancer in Vietnam - GLOBOCAN 09/2018

Age-standardized (World) incidence rates per sex, top 10 cancers



Age-standardized (World) incidence and mortality rates, top 10 cancers



Liver Cancer in Vietnam

Viet Nam
Source: Globocan 2018

Incidence, Mortality and Prevalence by cancer site

	New cases				Deaths				5-year prevalence (all ages)	
Cancer	Number	Rank	(%)	Cum.risk	Number	Rank	(%)	Cum.risk	Number	Prop.
Liver	25 335	1	16.45	2.59	25 404	1	23.48	2.59	21 055	21.82
Lung	23 667	2	15.37	2.57	20 710	2	19.14	2.27	22 564	23.38
Stomach	17 527	3	11.38	1.86	15 065	3	13.92	1.52	21 839	22.63
Breast	15 229	4	9.89	2.93	6 103	4	5.64	1.24	42 188	86.56
Rectum	8 815	5	5.72	0.93	4 673	6	4.32	0.44	20 184	20.92
Nasopharynx	6 212	6	4.03	0.64	4 232	7	3.91	0.47	16 290	16.88
Leukaemia	6 144	7	3.99	0.52	4 923	5	4.55	0.43	16 565	17.17
Colon	5 457	8	3.54	0.60	3 183	8	2.94	0.31	11 662	12.09
Thyroid	5 418	9	3.52	0.45	528	22	0.49	0.05	16 897	17.51
Cervix uteri	4 177	10	2.71	0.77	2 420	10	2.24	0.47	10 657	21.87

Là bệnh ung thư có tỷ lệ mới mắc và tử vong hàng đầu tại Việt Nam

- Số mới mắc: 25.335 (16,45%)

- Số tử vong: 25.404 (23,48%)

Việt Nam ở vùng dịch tễ viêm gan siêu vi B, C.

Đa số bệnh nhân phát hiện muộn → Ít biện pháp điều trị hiệu quả

→ Cần cải thiện dự phòng, chẩn đoán sớm, và liệu pháp điều trị mới

Globocan 09/ 2018

Những thách thức trong chẩn đoán sớm HCC

- Ở châu Á và đa số các nơi khác, tần suất mới mắc của HCC và xơ gan thấp trước 35–40 tuổi nhưng sau đó tăng nhanh theo cấp số nhân
- Một số dữ liệu cho thấy có những bệnh nhân được chẩn đoán nhiễm HBV lần đầu tiên cùng lúc phát hiện đã bị HCC.
- Đa số bệnh nhân (80–90%) đã bị xơ gan tại thời điểm chẩn đoán HCC, đôi khi viêm gan B mạn tiến triển thành HCC lúc chưa bị xơ gan.
- HCC tiến triển nhanh, và có thể không có triệu chứng cho đến khi biểu hiện lâm sàng ở giai đoạn tiến xa

WHO 2015 Guidelines for the Prevention, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection

Yếu tố nguy cơ HCC

- **HBV** (RR: 5-103): nam giới, lớn tuổi, dân châu Á/ Phi, tiền căn gia đình, HBV DNA > 2.000 IU/mL, HBsAg ≥ 1.000 IU/mL, thời gian nhiễm kéo dài, đồng nhiễm HCV/HDV/HIV, genotype C, đột biến PC/BCP, xơ gan, aflatoxin, rượu, thuốc lá…
- **HCV** (RR: 17): nam giới, lớn tuổi, đồng nhiễm HBV/HIV, genotype 1b, xơ hóa F3, Đái tháo đường týp 2, béo phì, rượu
- **Rượu bia**: > 80g/ngày > 10 năm hoặc > 60g/ngày > 25 năm
- **Gan nhiễm mỡ (NAFLD/NASH)**

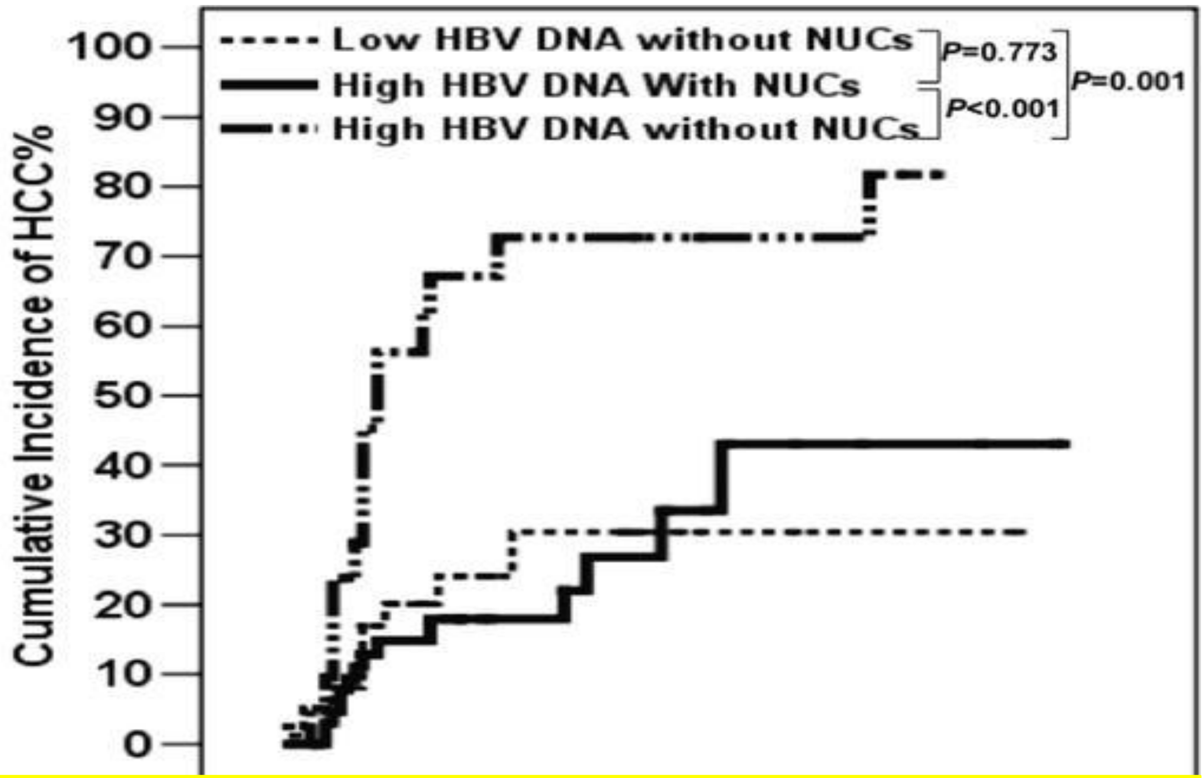
APASL Guidelines for HCC – 2017, Hepatol Int 11:317-370

Yếu tố nguy cơ HCC (tt)

- Hội chứng Budd-Chiari
- Bệnh gan khác: bệnh ứ sắt mô di truyền, PBC gđ 4, viêm gan tự miễn có xơ gan
- Di truyền của bệnh nhân
- Aflatoxin
- Thuốc lá

APASL Guidelines for HCC – 2017, Hepatol Int 11:317-370

Tần suất ung thư gan liên quan đến lượng HBV DNA và việc điều trị kháng virus

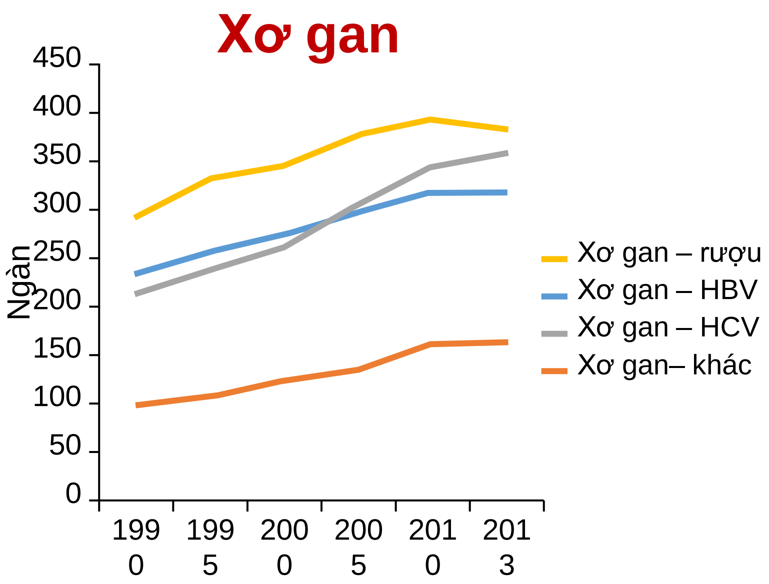


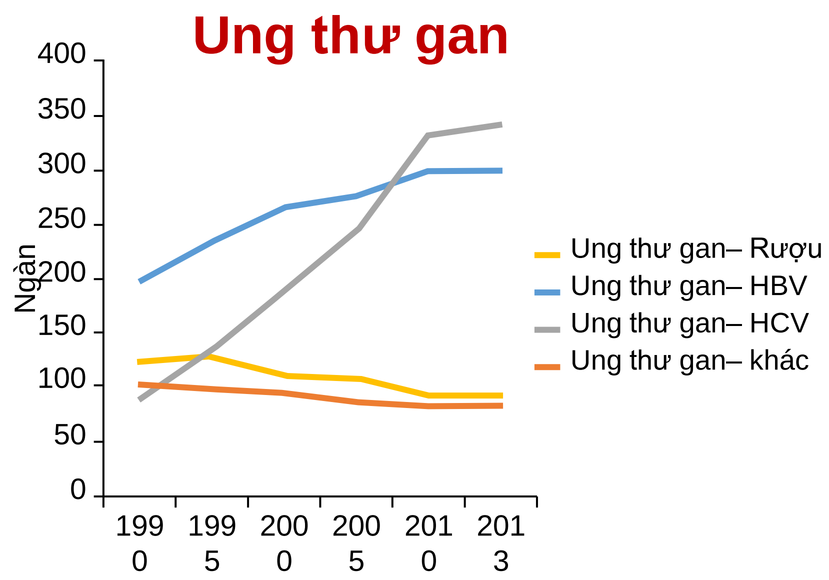
Khi tải lượng HBV cao, việc điều trị kháng virus có thể giảm nguy cơ nhưng không loại trừ hoàn toàn nguy cơ HCC, nếu BN bị xơ hóa đáng kể hoặc xơ gan, kèm thêm các yếu tố nguy cơ khác phối hợp

Chin-Wen Lin et al, 03/2017 Advances in Treatment of Hepatitis C and B

Tỷ lệ tử vong gia tăng do xơ gan và ung thư gan liên quan đến HCV

Gánh nặng bệnh tật toàn cầu năm 2013

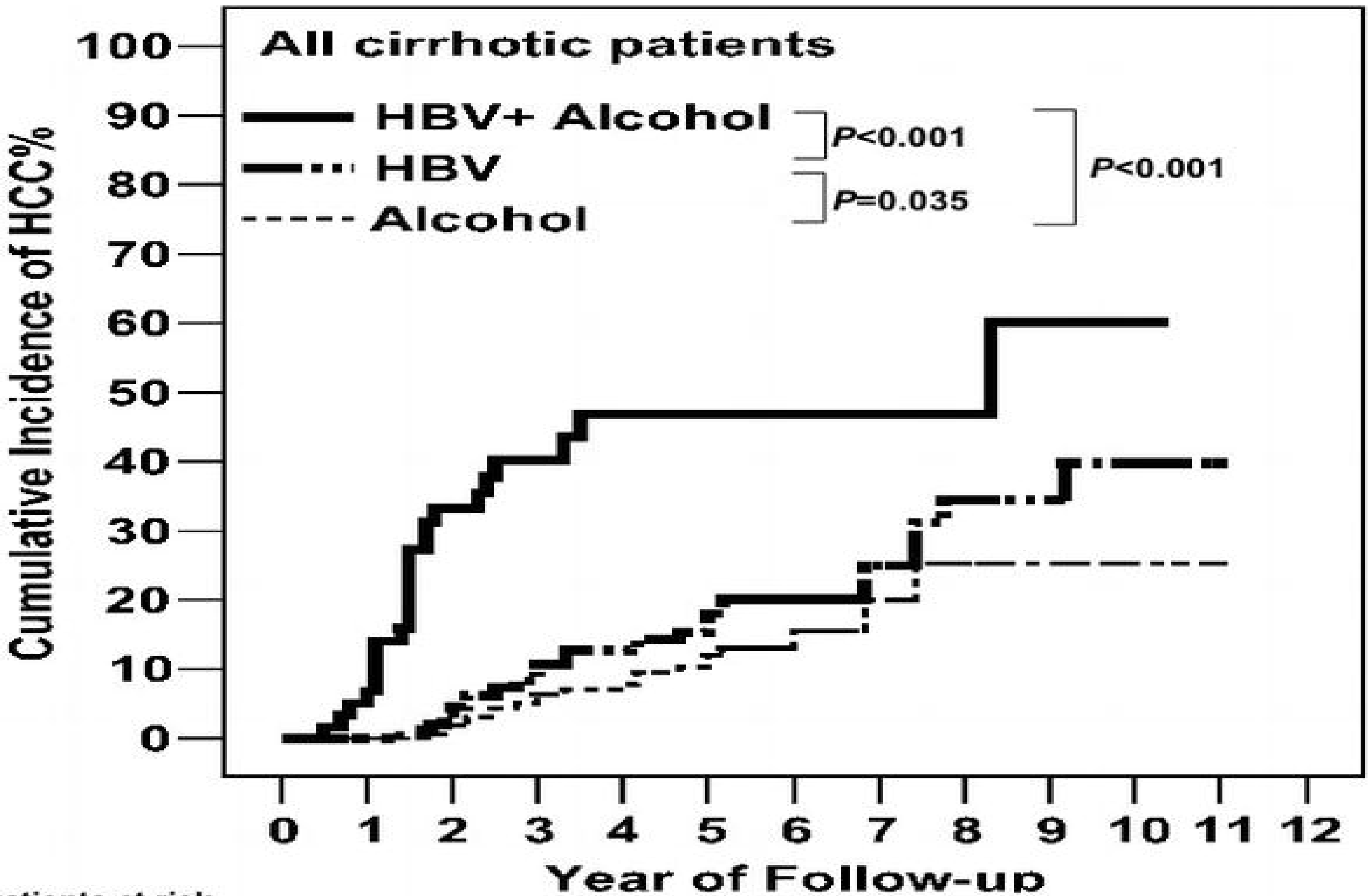




Tử vong do HCV tăng hơn gấp đôi từ năm 1990–2013
Tử vong do ung thư gan nguyên nhân từ HCV tăng 300%

Cowie BC, et al. EASL 2015; Poster P1256; Global Burden of Disease 2013. Lancet 2015; 385: 117–71

Nguy cơ ung thư gan gia tăng khi kết hợp nhiễm HBV trên nền bệnh gan do rượu



Patients at risk												
HBV+Alcohol	132	119	63	44	36	28	15	10	8	5	3	0
HBV	632	542	484	436	318	290	90	40	26	19	2	2
Alcohol	202	176	159	145	116	107	36	17	11	9	2	1

Chin-Wen Lin et al, 03/2017 Advances in Treatment of Hepatitis C and B

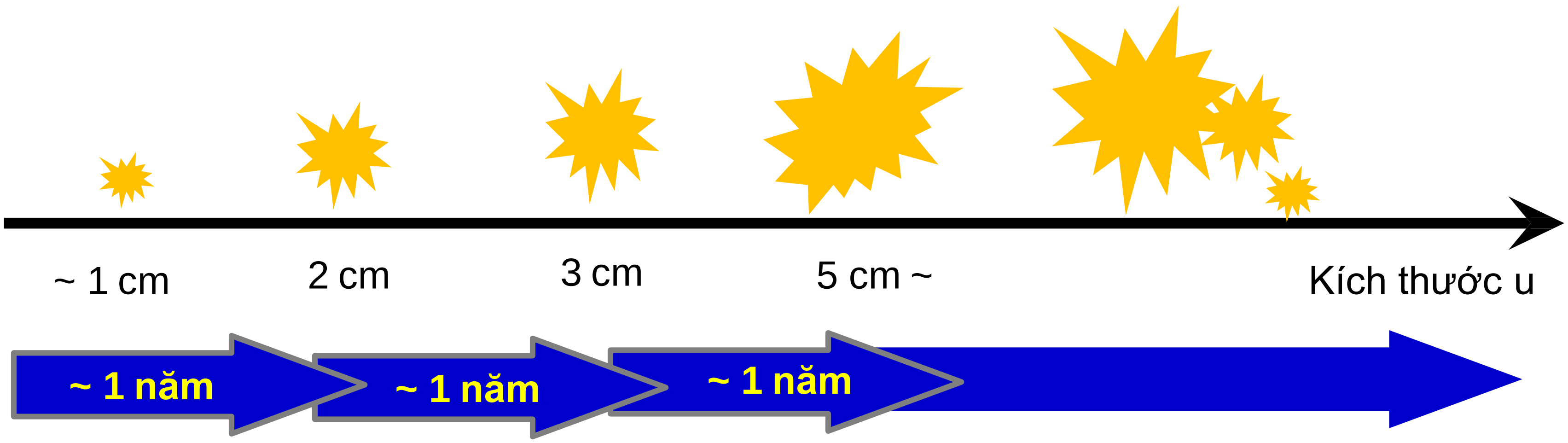
Khuyến cáo của APASL 2017 đối với nhóm bệnh nhân cần tầm soát HCC

Table 3 Groups where HCC surveillance is recommended

	HCC risk (per year)
Cirrhotic hepatitis patients	
HBV	3–5%
HCV	2–7%
NASH	2–4%
Genetic hemochromatosis	Unknown, but probably >1.5%
Primary biliary cirrhosis	2–3%
Alpha 1 antitrypsin (A1AT) deficiency	Unknown, but probably >1.5%
Autoimmune hepatitis	
Other etiologies	Unknown
Chronic HBV carriers	
Noncirrhotic (HBsAg positive)	
Asian females >50 years	0.3–0.6%
Asian males >40 years	0.4–0.6%
Africans aged >20 years	NA
History of HCC in the family	NA

Hepatol Int (2017) 11:317–370

HCC diễn tiến nhanh trong vòng 2-5 năm



Thời gian tăng gấp đôi thể tích phụ thuộc vào mức độ ác tính của u

Thời gian tăng đôi thể tích trung bình đối với HCC: **100 ngày (80-117)**

Khoảng thời gian theo dõi mỗi 6 tháng là hợp lý về hiệu quả-kinh tế đối với BN xơ gan*

Cancer. 1989;63:2207-10

** APASL Guidelines – 2017, Hepatol Int 11:317-370 .*

HCC Screening

Organization	Screening Recommendation*
AASLD	US (6 months)
EASL	US (6 months)
NCCN	US + AFP (6-12 months)
APASL	US + AFP (6 months)

Patients at risk for HCC	
Cirrhosis	Non-Cirrhosis
• HBV/HCV • Alcohol • Genetic hemochromatosis • NAFLD / NASH • Stage 4 primary biliary cirrhosis • Alpha-1-antitrypsin deficiency • Other cause of cirrhosis	• HBV carriers • Obesity • Diabetes Mellitis • Smoking • Aflatoxin exposure

Bruix et al. 2011 Hepatology 53 (3)
EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of HCC 2011
NCCN Guidelines 2016 Hepatobiliary Cancers
Japan Society of Hepatology, Clinical Practice Guidelines for HCC 2009
Hepatol Int (2017) 11:317–370

Alpha-fetoprotein (AFP) là gì?

- AFP không chỉ được sản xuất từ HCC mà còn tăng trong carcinôm tế bào mầm, XG, đợt bùng phát viêm gan và trong thai kỳ
- Vai trò AFP trong chẩn đoán HCC giai đoạn sớm còn hạn chế vì chỉ phát hiện 10-20%
  - Ngưỡng cắt 20 ng/mL: spec: 49-86%, sens: 49-71%, LR+: 1,28-4,03
  - Ngưỡng cắt 200ng/mL: spec: 76-100%, sens: 4-31%, LR+: 1,13-54,25 → **ngưỡng chẩn đoán của AFP: 200ng/mL**
- Kết hợp SA + AFP tăng spec 71,5%, sens: 99,2% → **Tầm soát HCC** ở các đối tượng nguy cơ

APASL Guidelines for HCC – 2017, Hepatol Int 11:317-370

APASL guidelines for HCC (2017)

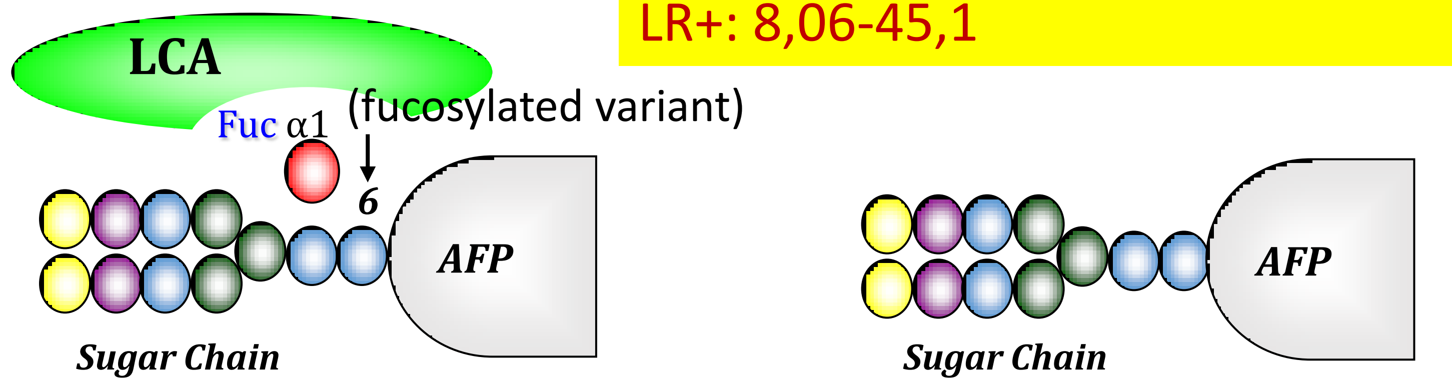
- **Diagnosis- Tumor Markers**

1. Alpha-fetoprotein (AFP) is not recommended as a confirmatory test in small HCC (B1).
2. The cut-off value of AFP should be set at 200 ng/mL for surveillance programs when used in combination with US (B2).
3. The cut-off value of AFP can be set at lower value in a population with hepatitis virus suppression or eradication (B2).

AFP-L3 là gì?

AFP-L3 là một đồng dạng của AFP
AFP-L3 phản ứng với Lens Culinaris Agglutinin (LCA)

Cut-off value of 10% in HCC < 5cm:
sens: 21-49%; spec: 94-100%,
LR+: 8,06-45,1



AFP- L3: Hepatocellular carcinoma

AFP- L1: Benign liver diseases

AFP-L3 huyết thanh tăng rất đặc hiệu trong HCC.

$$\text{AFP-L3\%} = \frac{\text{AFP-L3}}{\text{AFP-L1} + \text{AFP-L3}} \times 100$$

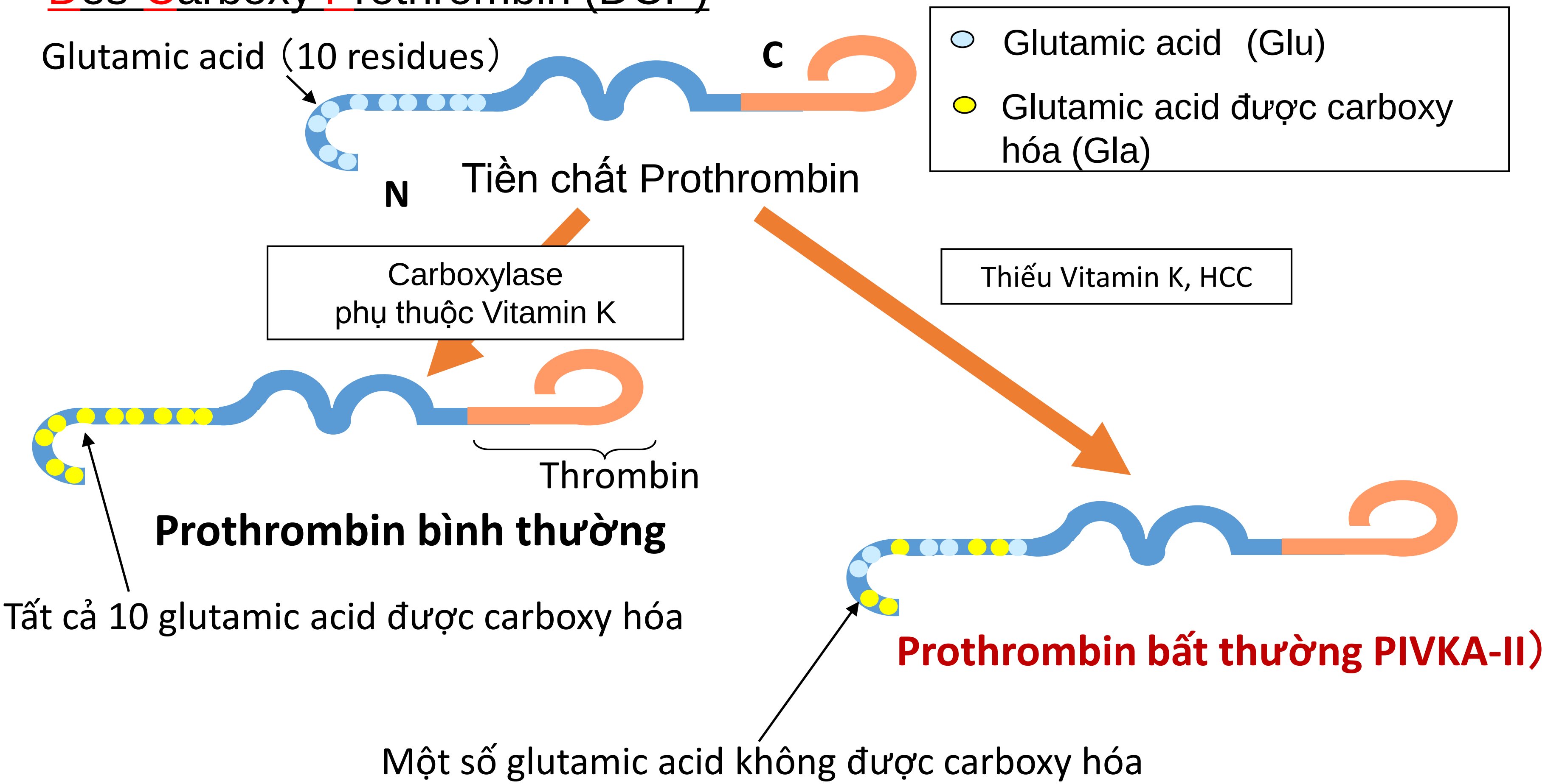
AFP-L3 không thể đo được khi AFP < 10ng/mL

APASL Guidelines for HCC – 2017, Hepatol Int 11:317-370

PIVKA-II là gì?

Protein Induced by Vitamin K Absence or Antagonist-II (PIVKA-II)

Des-Carboxy Prothrombin (DCP)

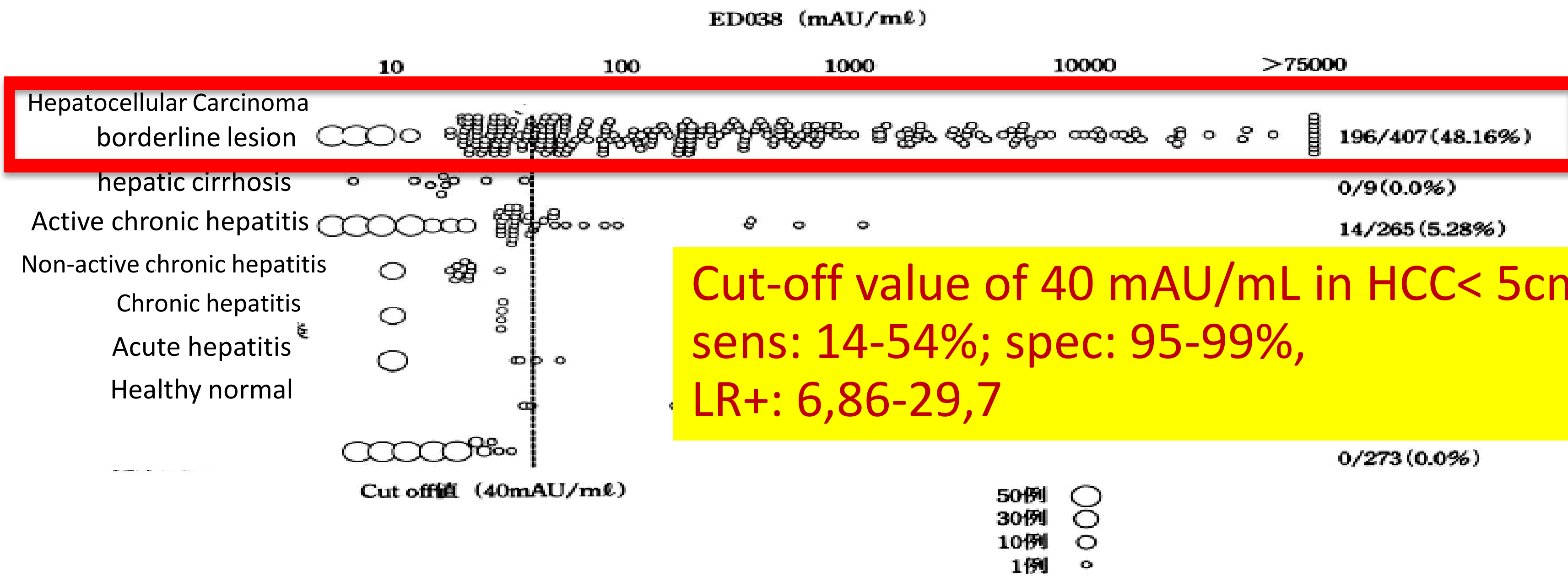


Phân bố của PIVKA-II trong các bệnh lý gan

Độ nhạy, Độ đặc hiệu, độ chính xác

(%)

	Cut off 値 (mAU/mℓ)								
	25.0	27.5	30.0	32.5	35.0	37.5	40.0	42.5	45.0
Nhạy (HCC)	56.02	55.03	52.33	50.61	49.88	48.89	48.16	47.42	46.68
Đặc hiệu (HC, CH)	79.90	84.99	90.08	91.60	94.40	95.17	95.93	96.69	96.69
Chính xác 正診率	67.75	69.75	70.88	70.75	71.75	71.63	71.63	71.63	71.25



Cut-off value of 40 mAU/mL in HCC< 5cm:
sens: 14-54%; spec: 95-99%,
LR+: 6,86-29,7

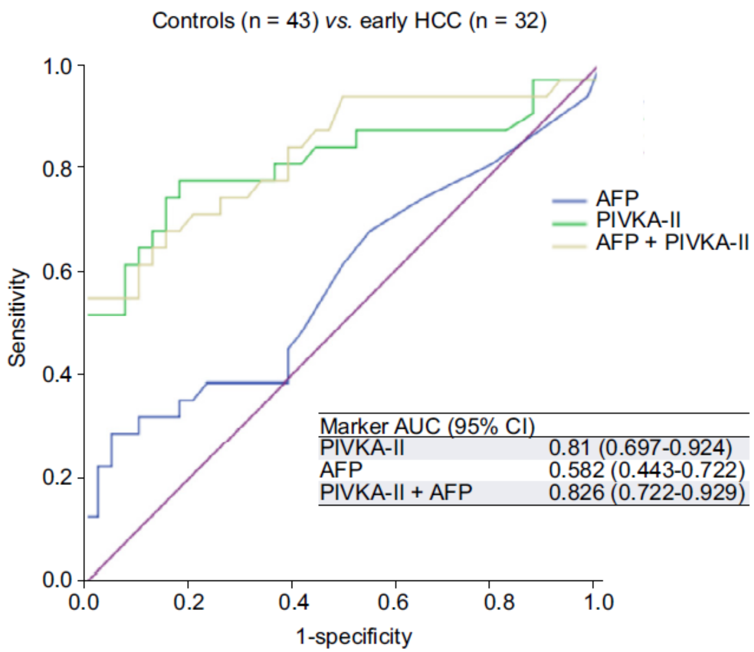
Nồng độ PIVKA-II trong các bệnh lý gan

Takatsu et. al., Clinical and Research (Japanese Article), 73 page 2656- (1996)

PIVKA-II hỗ trợ chẩn đoán sớm, tiên lượng xâm lấn vi mạch máu trong HCC

Performance of PIVKA-II for early hepatocellular carcinoma diagnosis and prediction of microvascular invasion

Nicolas Poté[1,2], François Cauchy[2,3], Miguel Albuquerque[1], Hélène Voitot[4], Jacques Belghiti[3], Laurent Castera[5], Hervé Puy[2,4], Pierre Bedossa[1,2], Valérie Paradis[1,2,*]



- Nghiên cứu đầu tiên trên dân số Châu Âu
- French cohort, case-control study
- So sánh AFP và PIVKA-II (trong huyết thanh và trong mô), trước phẫu thuật
- 43 cirrhotic control và 85 HCC cases

Table 4. Correlation between PIVKA-II tissue expression in HCC samples and pathological characteristics.

	PIVKA-II IHC score		
	0-1 (n = 44)	2 (n = 26)	*p* value
Etiology of chronic liver disease n, (%)			
Non-viral	19 (43)	11 (42)	n.s.
Viral	25 (57)	15 (58)	
Tumor size (mm)*	28 (20)	33 (27)	n.s.
Single nodule, n (%)	30 (68)	20 (77)	n.s.
Moderately-poorly differentiated tumor, n (%)	22 (50)	20 (77)	0.03
Microvascular invasion, n (%)	13 (29)	18 (69)	0.001

*Value is expressed as mean (± standard deviation).

PIVKA-II, prothrombin induced by vitamin-K-absence-II; HCC, hepatocellular carcinoma; IHC, immunohistochemistry; n.s., not significant.

Kết luận:

- PIVKA-II với độ nhạy 77%, đặc hiệu 82% trong chẩn đoán sớm HCC (ngưỡng cắt 42 mAU/mL)
- PIVKA-II >90 mAU/mL là yếu tố tiên lượng độc lập cho xâm lấn vi mạch máu
- PIVKA-II kết hợp AFP giúp tăng độ nhạy (70% lên 87%), và độ đặc hiệu (63% lên 90%) trong chẩn xâm lấn vi mạch máu.

Pote, N., et al. Journal of Hepatology 2015 vol 62 (848-854)

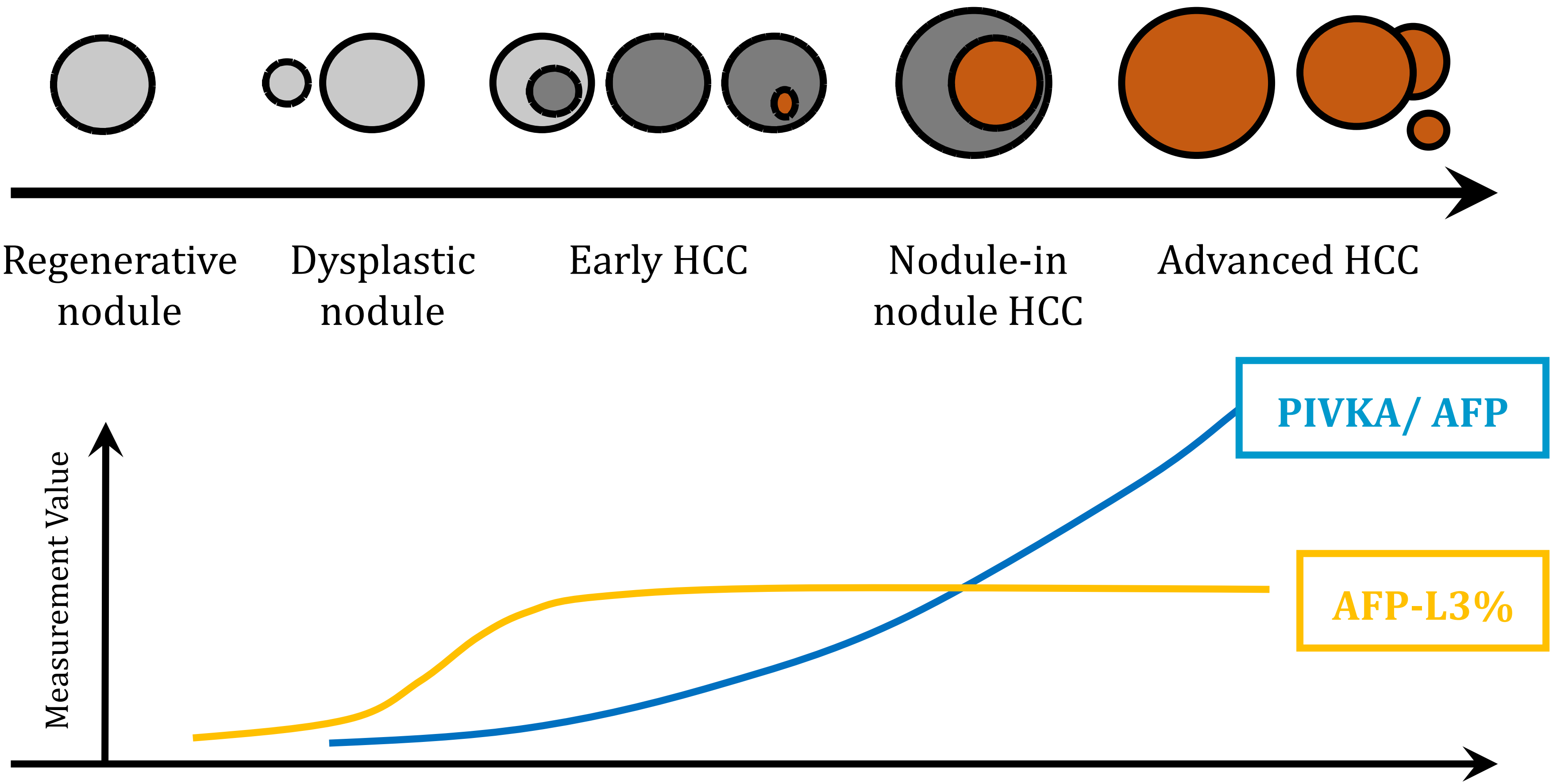
PIVKA-II trong các yếu tố liên quan đến tái phát HCC trên bệnh nhân ghép gan

Multivariate analysis using Cox's proportional hazard model

Pre-OP factor *	RR	95% CI	*P*
PIVKA-Ⅱ＞400mAU/mL	4.863	1.982−11.934	0.0006
AFP＞800ng/mL	2.084	0.732−5.928	0.1688
Tumor size ＞5cm	3.324	1.147−9.635	0.0269
Tumor number ≧11	3.219	1.258−8.232	0.0147

Fujiki M. et al.: Am. J. Transplantation, 9 (10), 2362 (2009)

Elevation Of Biomarkers



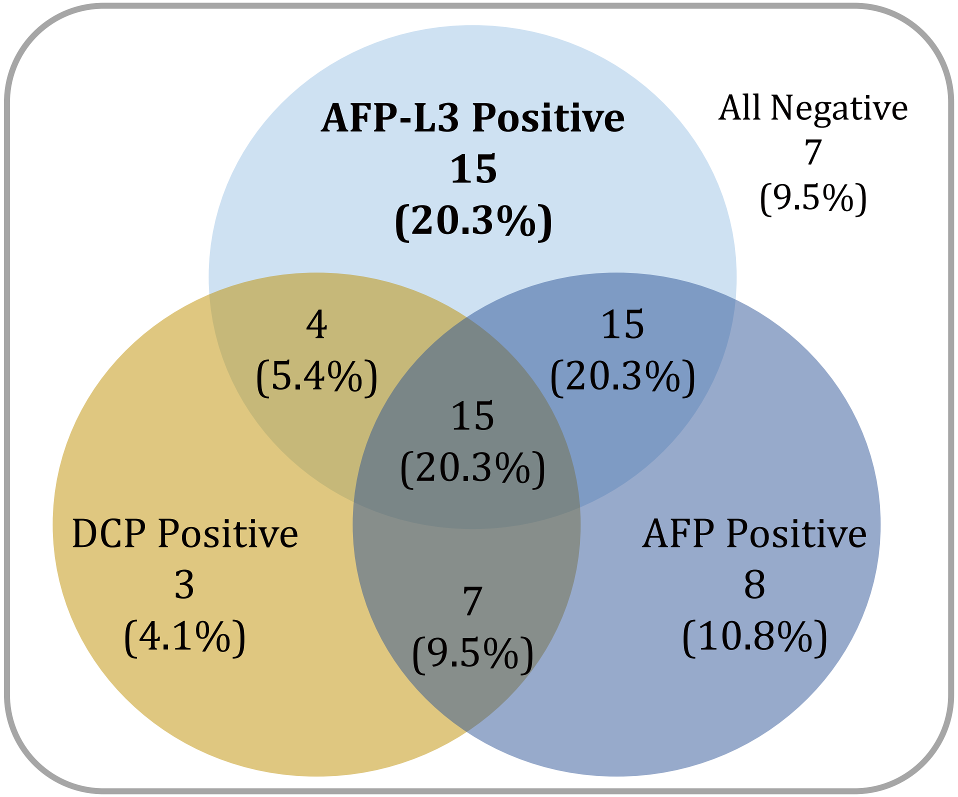
AFP-L3% increases at earlier HCC.

PIVKA II and AFP increase gradually.

Combined Biomarker Testing

If HCC biomarkers are used prior to imaging:
In this study of 74 patients, the use of AFP alone would have detected 45 HCC cases and missed 29 cases of HCC

	Cut-off point	Positive cases
AFP	≥ 20 ng/mL	45 (60.8%)
AFP-L3	≥10 %	49 (66.2%)
DCP	≥ 7.5 ng/mL	29 (39.2%)
Combination of AFP, AFP-L3, and DCP	Same as above	67 (90.5%)



FDA submission data for uTASWako i30

AFP-L3 & PIVKA II Improves Early Detection

	Primary Tool	Sensitivity	Specificity	Conclusions
Colli et al (2006)[1]	Ultrasound	48% (95% CI 34-62%)	97% (95% CI 95-98%)	***"Ultrasound is…insufficiently sensitive to detect HCC in many cirrhotics or to support an effective surveillance program."***
Singal et al (2012)[2]	Ultrasound	43.9%	91.5%	**Ultrasound is suboptimal when used alone**
Volk et al (2007)[3]	**AFP, AFP-L3 & PIVKA II**	**84%**	**94%**	**Combined use of AFP, AFP-L3 and DCP results in good detection of HCC within minimal false positives**
Hann et al (2013)[4]	**AFP, AFP-L3 & PIVKA II**	**83%**	**>90%**	

1. Colli A, et al. Am J Gastroenterol 2006;101:513-23.
2. Singal et al. Effectiveness of Hepatocellular Carcinoma Surveillance in Patients with Cirrhosis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev May 2012 21; 793.
3. Volk, et al. Cancer Bio 3, 2007, 79-87.
4. Hann et al. Potential usefulness of highly sensitive AFP-L3% and DCP in risk assessment in surveillance of patient at risk for HCC with total AFP in reference range. Gastroenterology Vol. 144, Issue 5, Supplement 1, Page S-1040.

GALAD Score

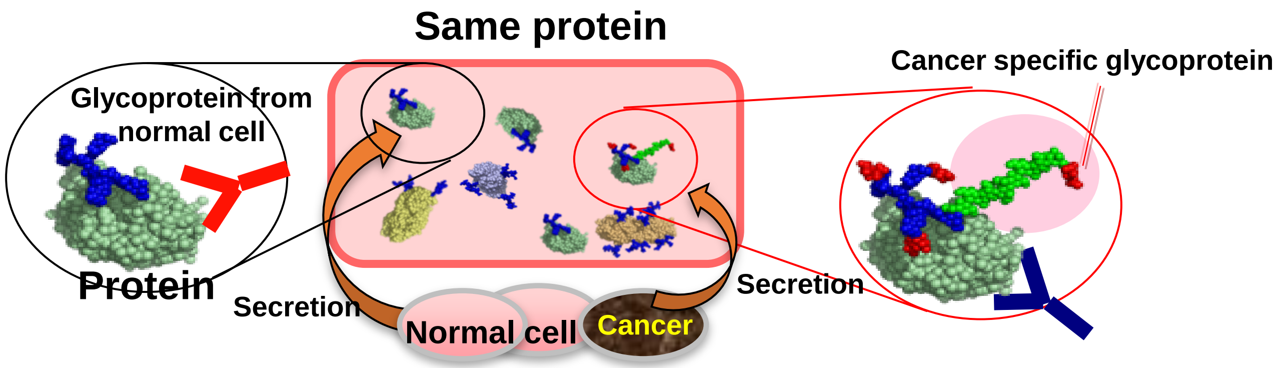
GALAD Score is a calculator for the detection of HCC based on the objective measures of **G**ender, **A**ge and 3 serologic biomarkers of AFP-**L**3, **A**FP and **D**CP (des-γ-carboxyprothrombin).

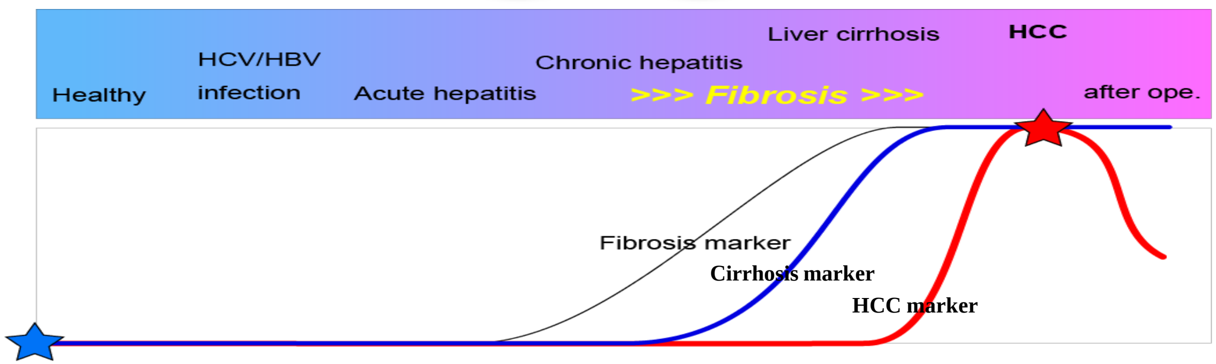
$$Z = -10.08 + 0.09 \times \text{age} + 1.67 \times \text{sex} + 2.34 \log10(\text{AFP}) + 0.04 \times \text{AFP-L3} + 1.33 \times \log10(\text{DCP})$$

Gender: Male
Age : 52 yo
AFP : 25 ng/mL
AFP-L3 : 15%
DCP : 57 mAU/mL

GALAD Score: 2.48
Probability of HCC: 92%

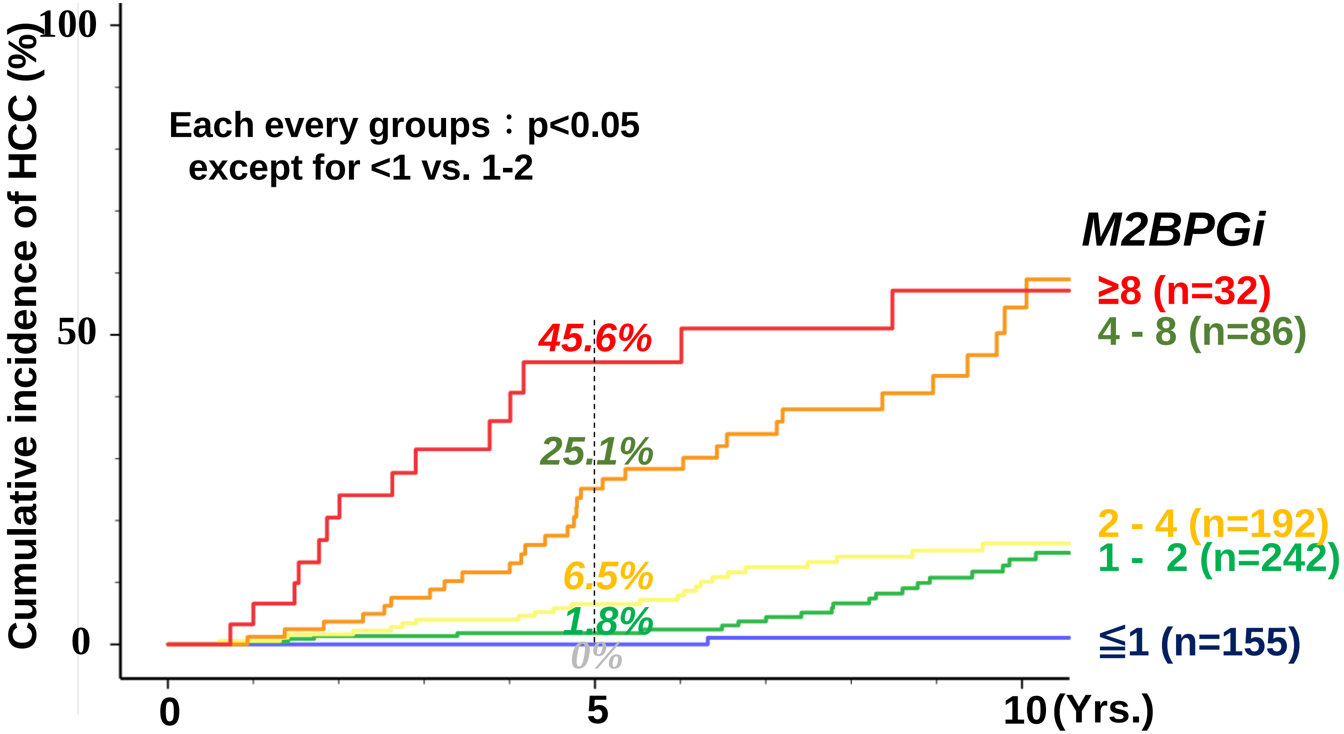
Collaboration for Liver Fibrosis Markers in Serum Using New Glycoprotein Technology





Changing Quality and Quantity of Glycoprotein to Fibrosis

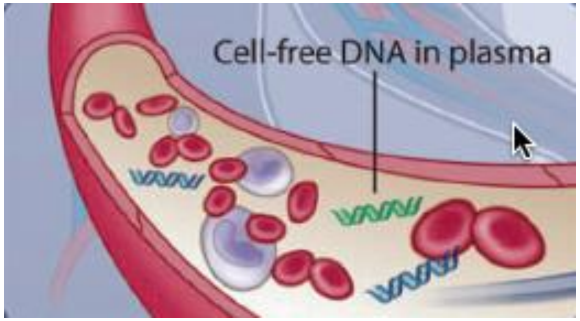
Incidence of HCC according to serum M2BPGi levels among patients with HCV



MM

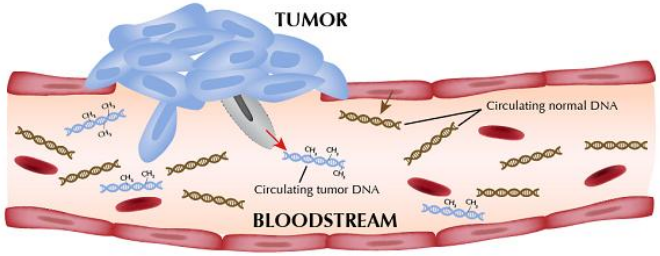
Yamasaki et al. Hepatology 2014

DNA NGOẠI BÀO: cfDNA và ctDNA



Cell-free DNA (cfDNA):
- Năm 1948
- 160 bp (apoptosis)

Sinh thiết lỏng: DNA ung thư ngoại bào (ctDNA: circulating tumor DNA)



Phân biệt cfDNA và ctDNA?
ctDNA mang các đột biến, methylation đặc trưng ung thư

Ứng dụng của ctDNA

Điều trị đích ung thư
(giai đoạn III/IV: tần suất đột biến >1%)

Tầm soát ung thư giai đoạn sớm (giai đoạn I/II: tần suất đột biến >0,01%)

Ultrasound in HCC

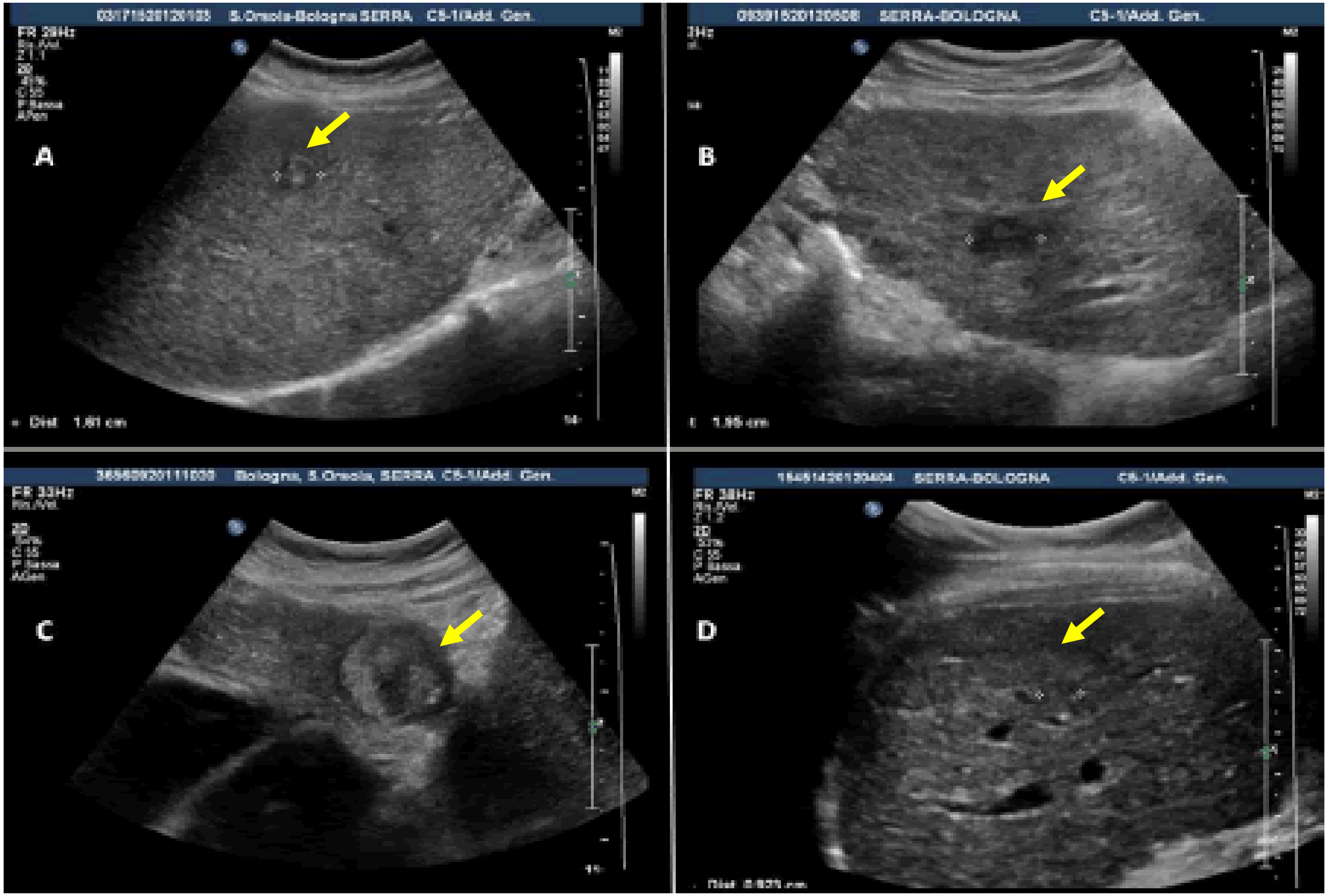
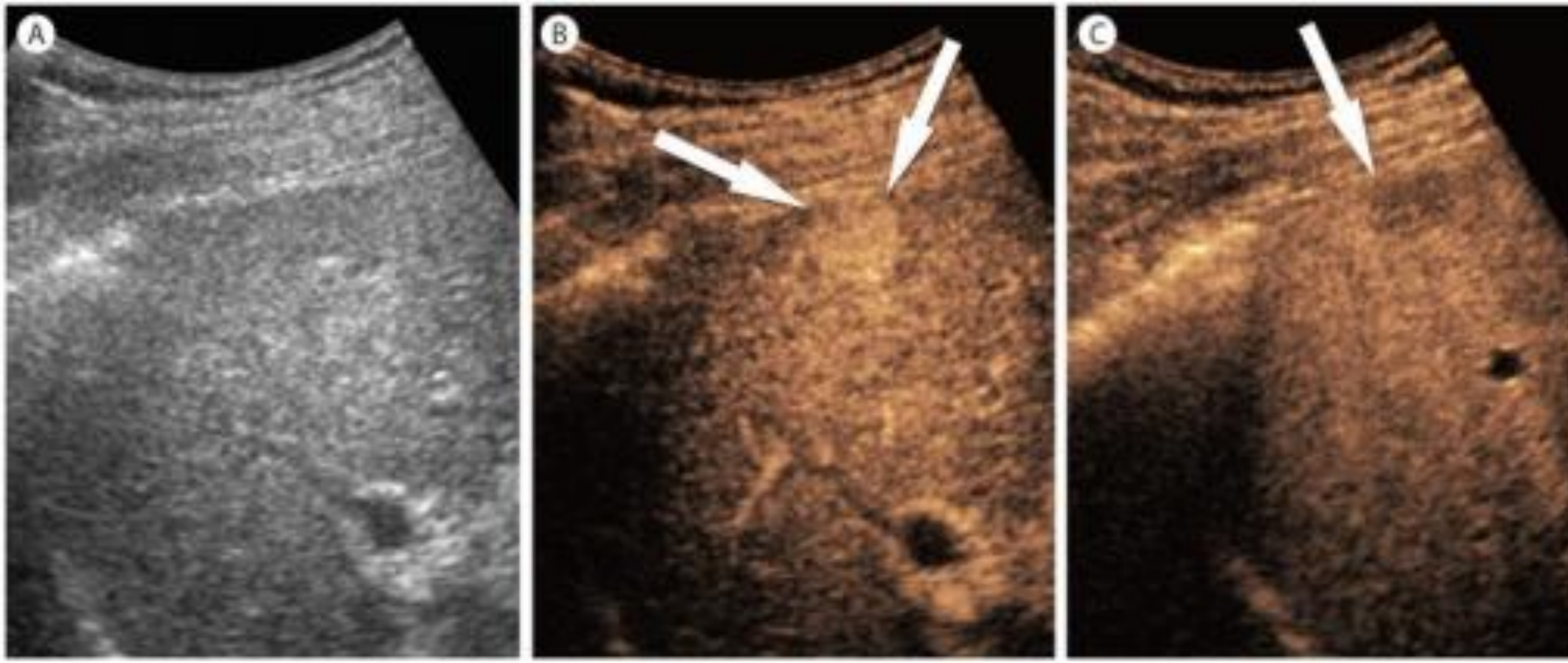


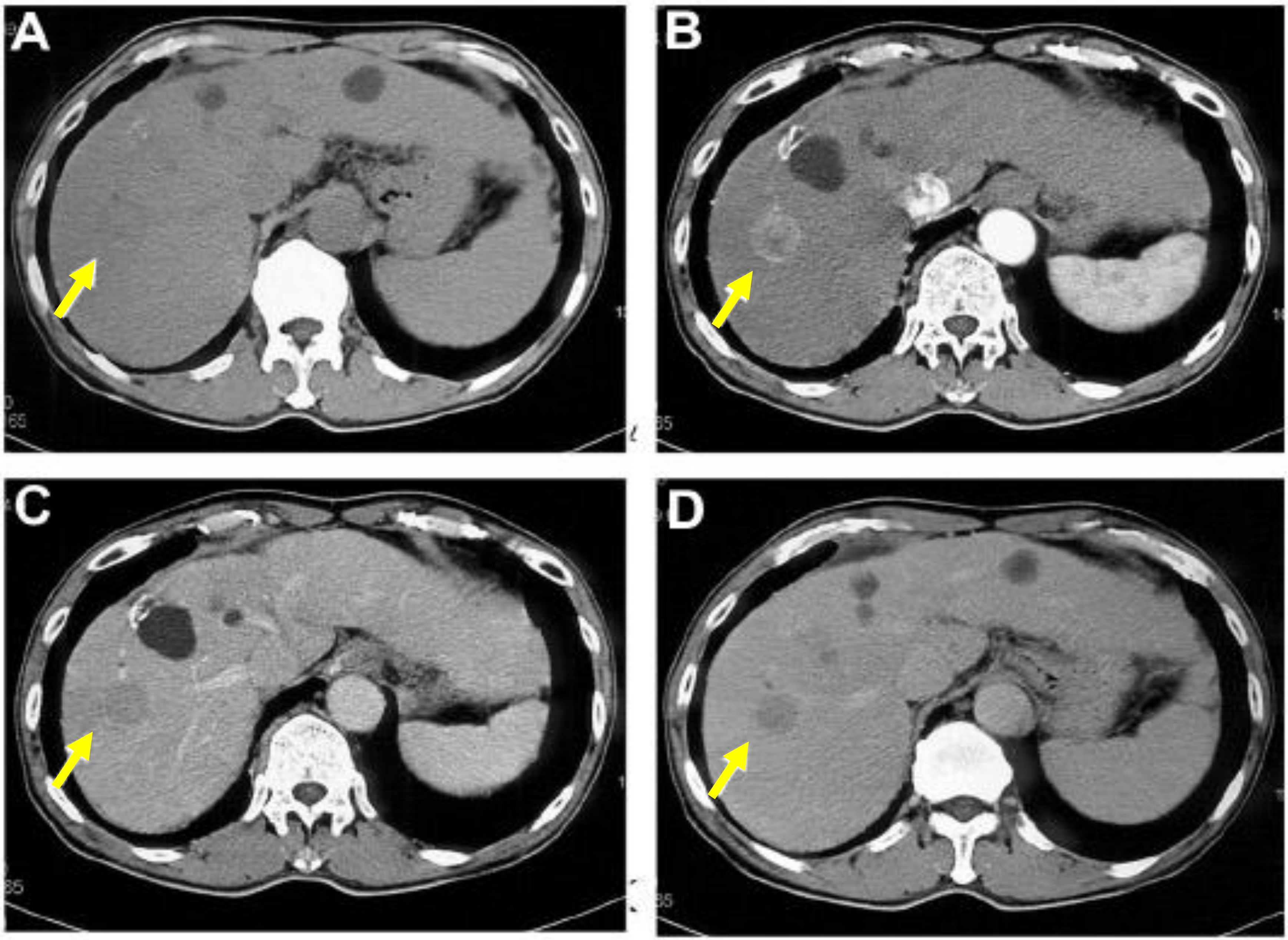
Figure 1: Different patterns of HCC. A: Small hyper-echoic HCC with hypo-echoic halo. B: Typical hypo-echoic HCC. C: Dishomogeneous HCC with hypo-echoic halo and a nodule-in-nodule pattern. D: Iso-echoic HCC.

Contrast-enhanced US (CEUS)



Contrast-enhanced US images of HCC. (A) On a gray scale US image, HCC is barely visible. (B) An arterial phase image of Sonazoid-enhanced US detects the strong arterial hypervascularity of HCC (arrows). (C) On a Kupffer phase image of Sonazoid-enhanced US, HCC (arrow) appears hypoechoic compared to the enhanced surrounding hepatic parenchyma. Thus, contrast-enhanced US using Sonazoid presents both vascular and functional information of lesions.

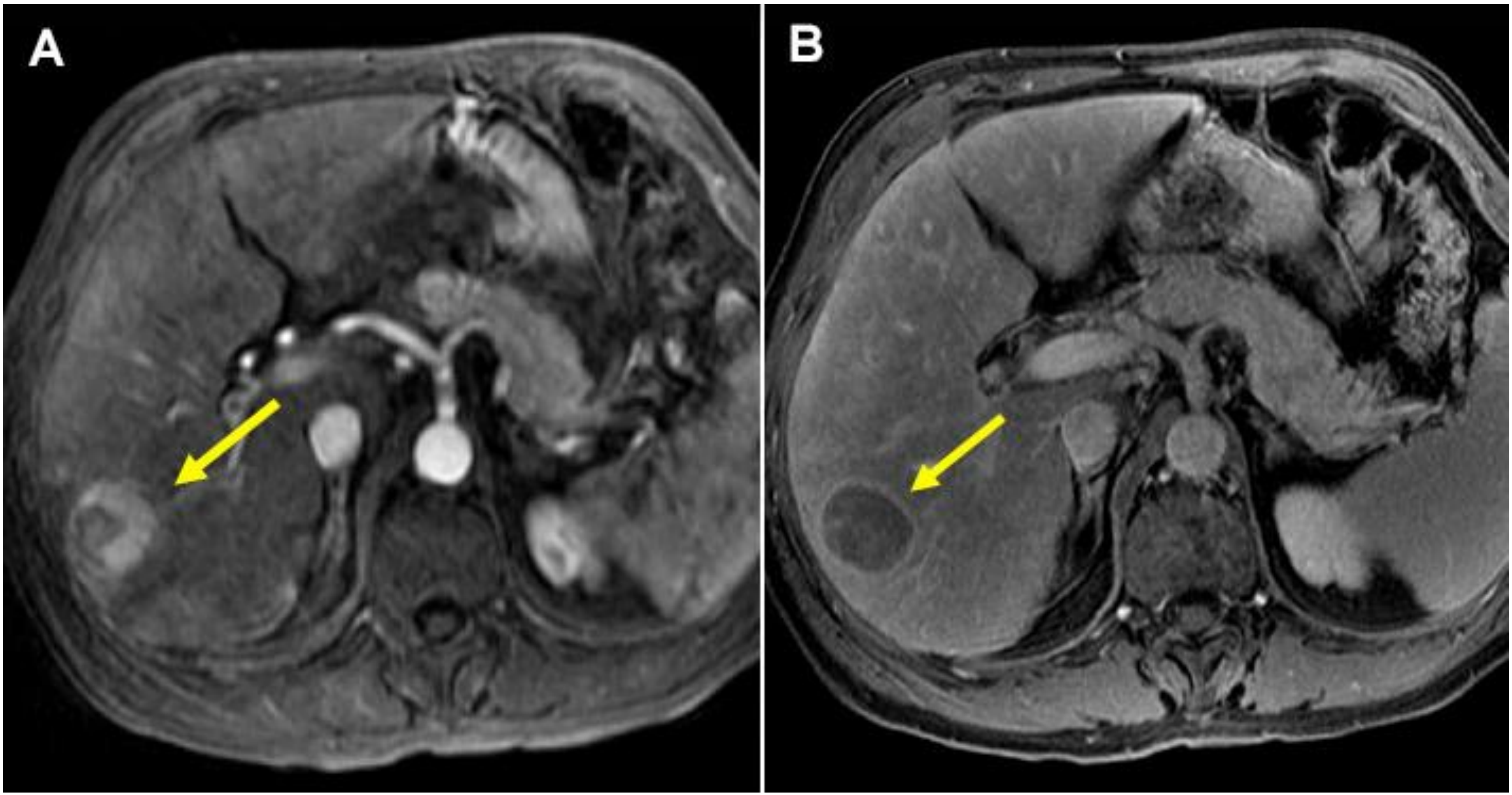
Dynamic CT Scan in HCC



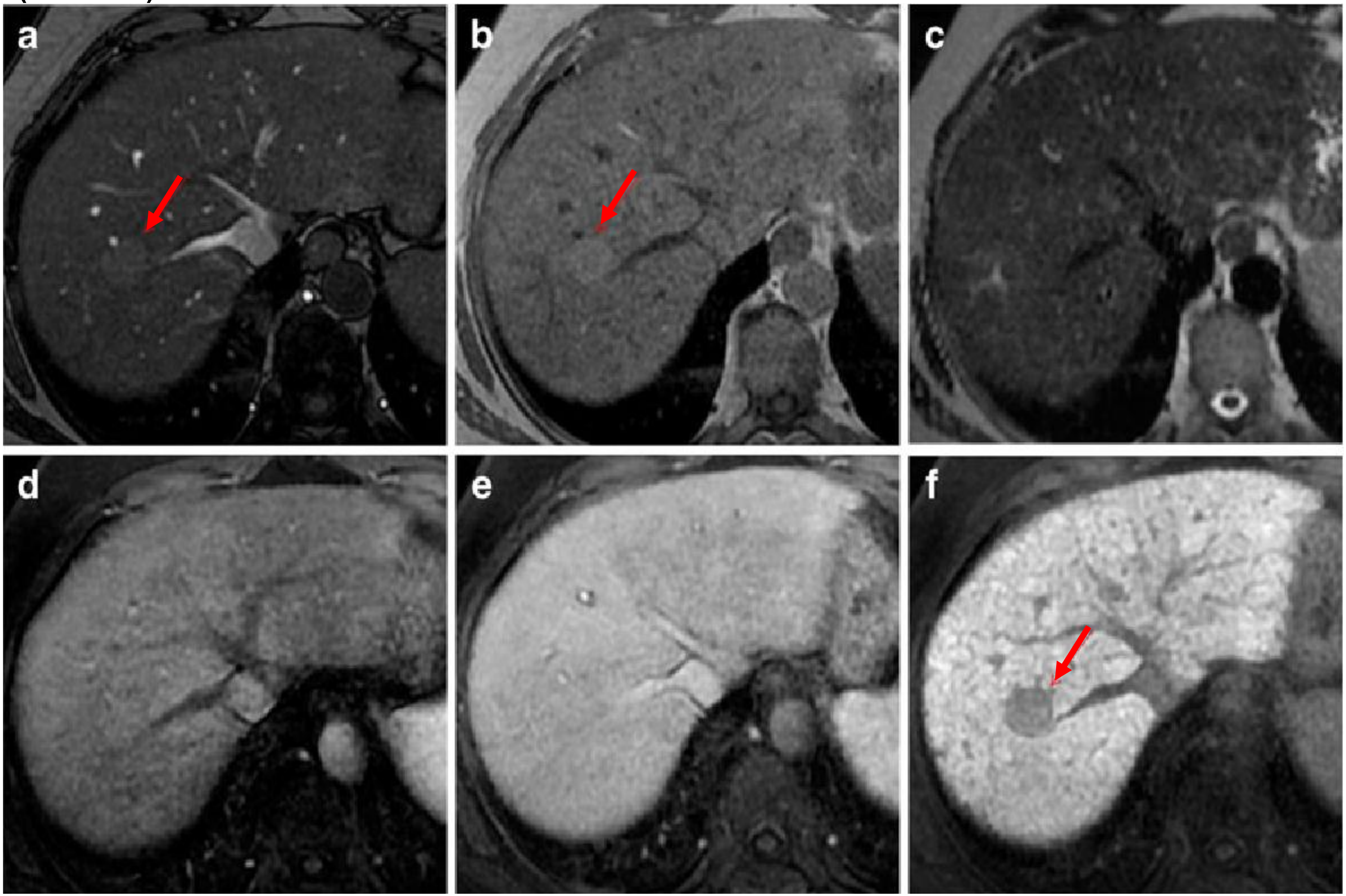
Dynamic MRI

Typical vascular pattern of HCC: arterial enhancement followed by wash-out in portal venous/delayed or equilibrium phases

Sensitivity 90%, specificity > 95%, PPV 100%



Contribution of the hepatobiliary phase of (Primovist*) **Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI** to Dynamic MRI in the detection of hypovascular small (≤ 2cm) HCC in cirrhosis



Chẩn đoán HCC

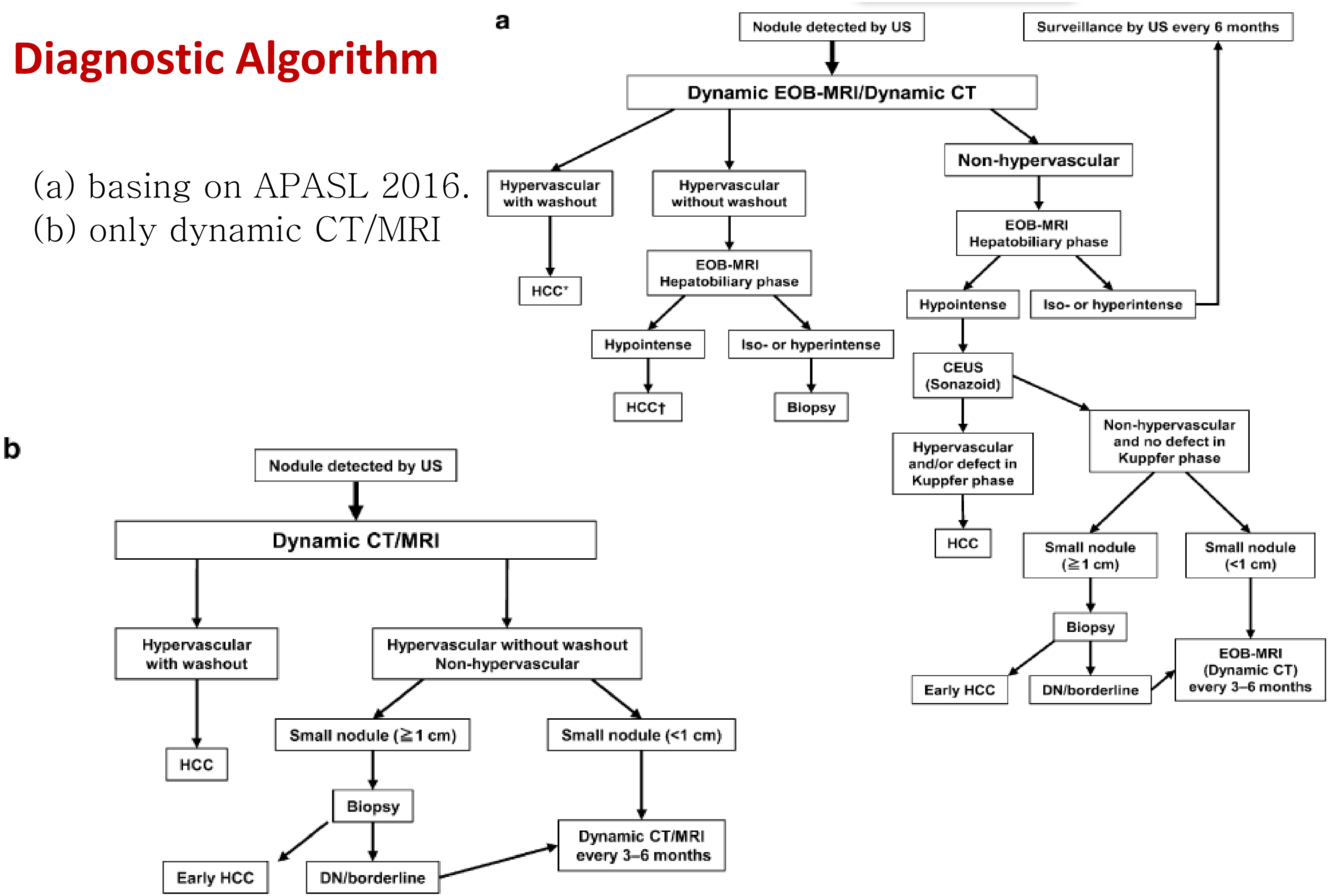
- HCC điển hình có thể được chẩn đoán bằng hình ảnh học, bất kỳ kích thước nào, nếu có hình ảnh bắt thuốc cản quang điển hình trên CT scan, MRI động học hoặc CEUS (tăng quang mạnh thì ĐM và thải trừ nhanh thì TM)(A1)
- Tổn thương dạng nốt không có hình ảnh điển hình (đồng đậm độ hoặc giảm đậm độ ở thì ĐM hoặc chỉ tăng quang đơn thuần mà không thải nhanh ở thì TM) cần được khảo sát thêm (A1)
- Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI có thể giúp phát hiện thay đổi sớm của HCC, bao gồm nốt loạn sản mức độ cao và HCC sớm (B1)26

APASL Guidelines for HCC – 2017, Hepatol Int 11:317-370

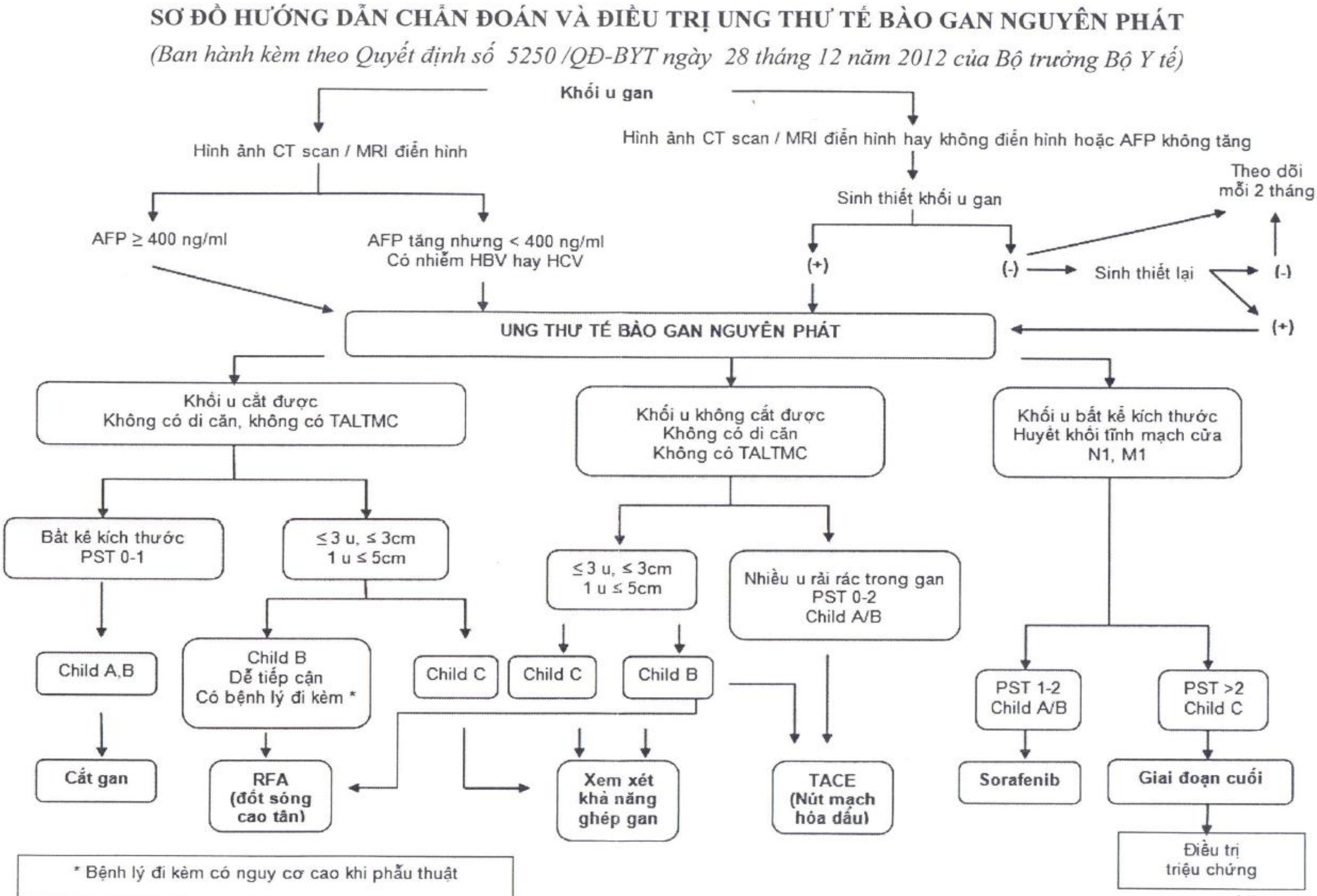
APASL guidelines for HCC (2017)

Diagnostic Algorithm

(a) basing on APASL 2016.
(b) only dynamic CT/MRI



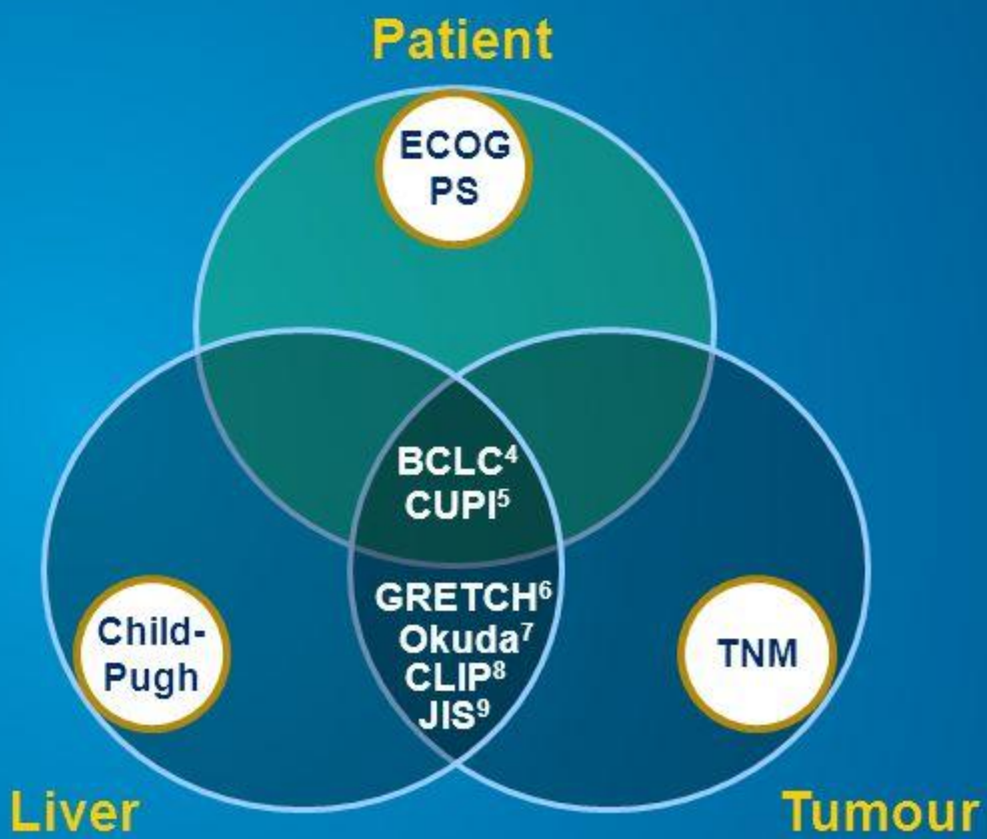
Hướng dẫn điều trị HCC (Việt Nam 2012)



Nguồn: Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư tế bào gan nguyên phát (Bộ Y tế 2012)

HCC staging is complex and multifaceted

- Staging is used for prognosis and to guide treatment[1]
- Staging HCC[1]
  - Most patients have underlying liver disease
  - Key prognostic indicators are not clearly defined
  - Prognostic indicators vary during the course of disease
- Factors affecting staging[2,3]
  - Tumour stage
  - Liver function
  - Health status
  - Impact of treatment



BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; CLIP, cancer of the liver Italian program; CUPI, Chinese University Prognostic Index; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; GRETCH, Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire; HCC, hepatocellular carcinoma; JIS, Japan Integrated Stage; TNM, tumor nodes metastases.

1. Llovet JM, et al. Lancet 2003;362:1907–17; 2. Marrero JA, et al. Clin Liver Dis 2006;10:339–51; 3. Marrero JA, et al. Hepatology 2005;41:707–16; 4. Llovet JM, et al. Semin Liver Dis 1999;19:329–38; 5. Leung T, et al. Cancer 2002;94:1760–1769; 6. Chevret S, et al. J Hepatol 1999;31:133–41; 7. Schafer DF, et al. Lancet 1999;353:1253–7; 8. CLIP. Hepatology 1998;28:751–5; 9. Makuuchi M, et al. World J Gastroenterol 2006;12:828–9.

Chẩn đoán giai đoạn HCC

Table 1. Prognostic variables used in staging systems for hepatocellular carcinoma

	Variables		
Classification	Tumor stage	Liver function	Health status
Okuda stage[15]	50% Liver involvement	Bilirubin Albumin Ascitis	—
French classification[20]	Portal invasion AFP	Bilirubin Alkaline phosphatase	Karnofsky
CLIP classification[21]	50% Liver involvement AFP Portal invasion	Child-Pugh	—
BCLC staging[7]	Portal invasion Metastases Morphology Okuda	Child-Pugh Portal hypertension Bilirubin	PST
CUPI Index[22]	TNM AFP	Ascites Bilirubin Alkaline phosphatase	Symptoms
TNM staging[23]	Morphology Vascular invasion Metastases	Fibrosis	—
JIS score[27]	TNM	Child-Pugh	—

Josep M. Llovet. Updated treatment approach to hepatocellular carcinoma
J Gastroenterol 2005; 40:225–235

Chẩn đoán giai đoạn HCC

- Các nước châu Âu và Mỹ sử dụng CLIP và BCLC.
- Nhật dùng JIS để đánh giá giai đoạn HCC
- Đánh giá giai đoạn và tiên lượng: CLIP, JIS
- BCLC của Bacerlona được hầu hết các nước Âu Mỹ chấp nhận, sử dụng như phác đồ điều trị HCC.

•AASLD guideline Bruix J & Sherman M. Hepatology 2005;42:1208
•The Japan Society of Hepatology (JSH) published the Consensus-Based Clinical Practice Manual in 2007

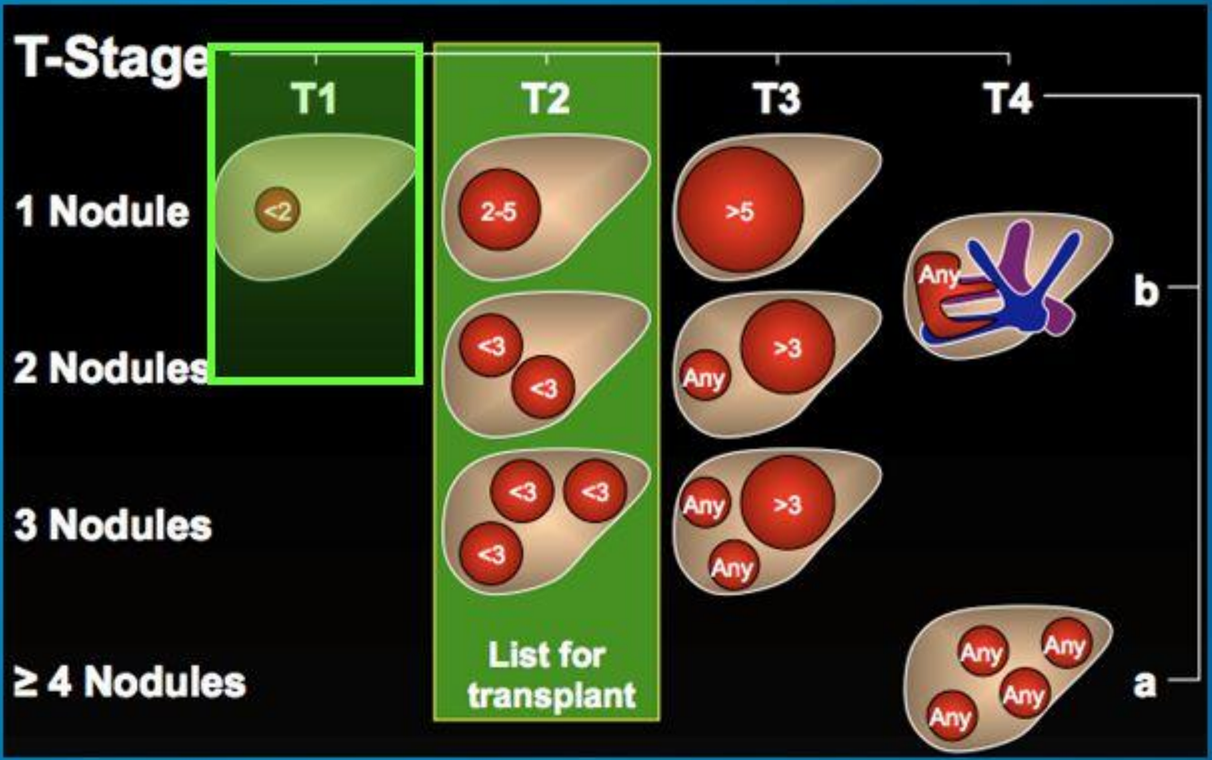
Clinical Importance of Early Detection & Precise staging of HCC

- T1: Resection

  Ablation

- T2: Transplant

- 5-yr survival rates 50 – 70%



- HCCs detected in T1 & T2 stages show <u>much</u> better survival
- Sensitive imaging modalities to detect HCCs in its early stages

El-Serag HB, et al. Gastroenterology 2008; 134:1752-1763.

CLIP (Cancer of the Liver Italian Program)
CLIP: 0-6

CLIP Scoring System

Variables	Scores 0	Scores 1	Scores 2
Child-Pugh stage	A	B	C
Tumor morphology	uninodular *and* extension ≤50%	multinodular *and* extension ≤50%	massive *or* extension >50%
AFP (ng/dL)	<400	≥400	
Portal vein thrombosis	no	yes	

JIS (Japan integrated staging scoring system)

Japan Integrated Staging (JIS) scoring system

Variables	Scores 0	1	2	3
Child-Pugh grade	A	B	C	
TNM stage by LCSGJ	I	II	III	IV

LCSGJ, Liver Cancer Study Group of Japan

C-P grade (Score)	I (0)	II (1)	III (2)	IV (3)
C (2)	2	3	4	5
B (1)	1	2	3	4
A (0)	0	1	2	3

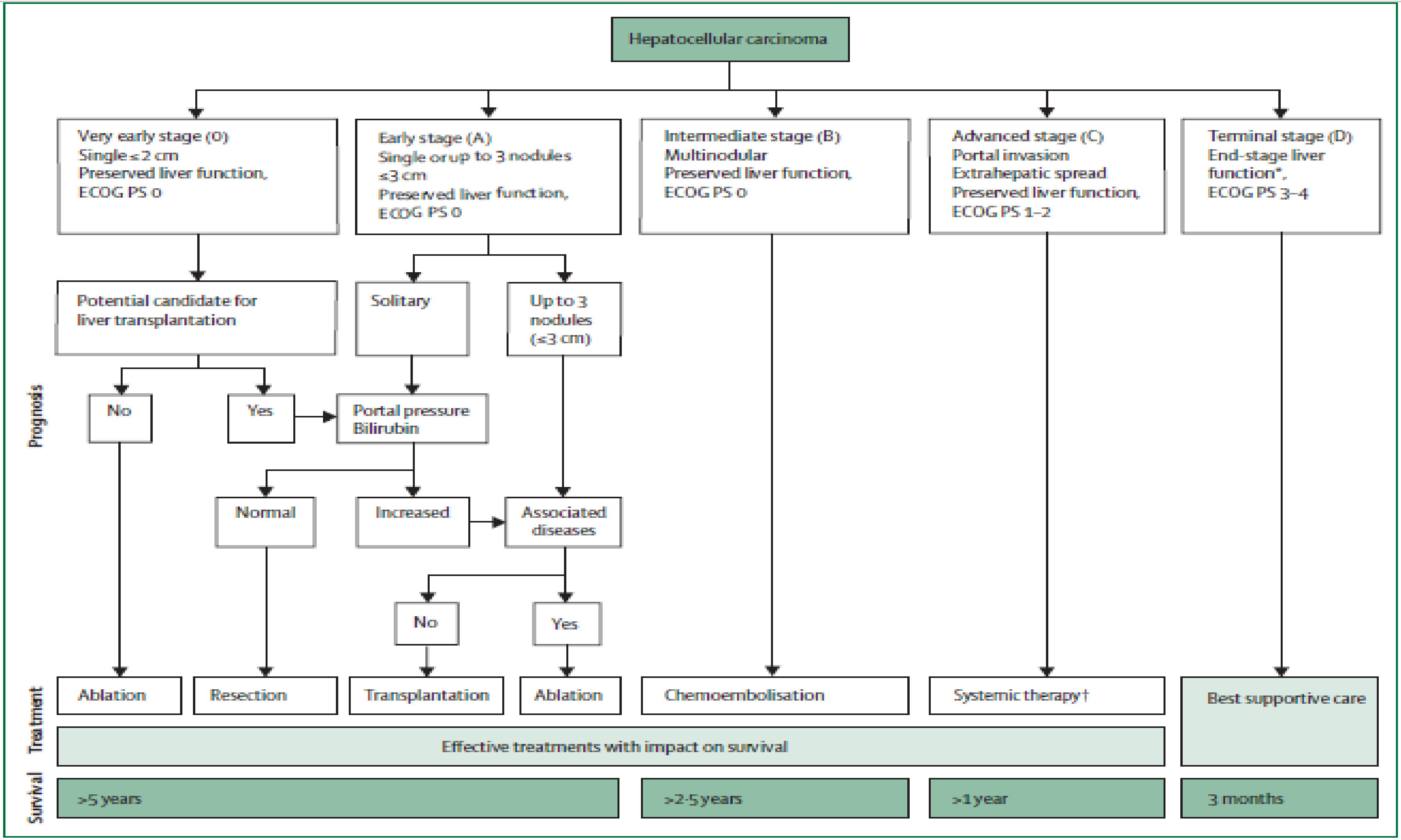
TNM Tumor Stage (Score)

CUPI Index

Table 9 Weight of six prognostic factors in Chinese University Prognostic Index (CUPI)

Variable	Weight
TNM Stage	
I and II	–3
IIIa and IIIb	–1
IVa and IVb (reference)	0
Asymptomatic disease on presentation	–4
Ascites	3
AFP ≥500 ng/mL	2
Total bilirubin (μmol/L)	
<34 (reference)	0
34-51	3
≥52	4
Alkaline phosphatase ≥200 IU/L	3
CUPI Stages: score ≤1 (Low risk); 2-7 (Intermediate risk); ≥8 (High risk)	

Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) staging system for HCC - 2018



*Patients with end-stage cirrhosis due to heavily impaired liver function (Child-Pugh stage C or earlier stages with predictors of poor prognosis or high a MELD score) should be considered for liver transplantation. In these patients, hepatocellular carcinoma might become a contraindication if it exceeds enlistment criteria. †Currently, sorafenib followed by regorafenib has been shown to be effective. Lenvatinib has been shown to be noninferior to sorafenib, but no second-line option after lenvatinib has been explored.

Source: Forner et al. Lancet. 2018;391:1301–1314

Kết luận

- HCC là ung thư khá phổ biến và có tỷ lệ tử vong cao trên Thế giới do diễn tiến bệnh phức tạp và đa số trường hợp được chẩn đoán muộn
- HCC thường phát sinh trên nền bệnh gan mạn tính, đặc biệt là nhiễm HBV, HCV và nghiện rượu mạn tính. Cần có kế hoạch tầm soát thường qui bằng cách thực hiện SAB và AFP định kỳ mỗi 6 tháng ở các đối tượng nguy cơ
- Việc chẩn đoán sớm và đánh gía chính xác giai đoạn của HCC sẽ giúp ích cho việc quản lý tốt HCC đạt hiệu quả cao

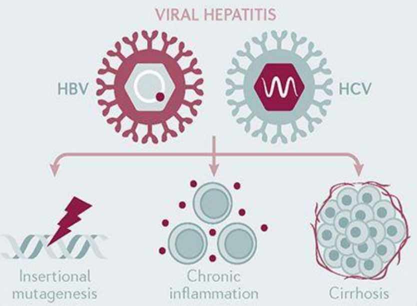
Ung thư biểu mô tế bào gan

For the Primer, visit doi:10.1038/nrdp.2016.18

Hepatocellular carcimoma (HCC) accounts for 85–90% of all primary liver cancers. Each year, 850,000 new cases of liver cancer are reported, making it the second leading cause of cancer-related deaths worldwide.

MECHANISMS

HCC can arise in mature hepatocytes or their progenitor cells. The molecular pathogenesis of HCC has been well-studied, and tumours typically contain ~40 genetic alterations, of which only a few are considered driver mutations. Processes that commonly contribute to HCC initiation and development include re-expression of fetal genes, changes in cell cycle control, dysregulation of protein folding, constitutive activation of the oxidative stress pathway and the activation of the WNT–β-catenin, RAS–RAF–MAPK and PI3K–AKT–mTOR signalling pathways. In addition, enhanced telomere maintenance through telomerase activation contributes to uncontrolled hepatocyte proliferation by inhibiting cellular senescence. An altered microenvironment is fundamental to liver carcinogenesis, and HCC usually develops on a background of liver damage (most commonly cirrhosis). Indeed, HCC can be considered a classic inflammation-associated cancer, with most cases linked to prolonged hepatitis due to viral infection or excessive alcohol intake.

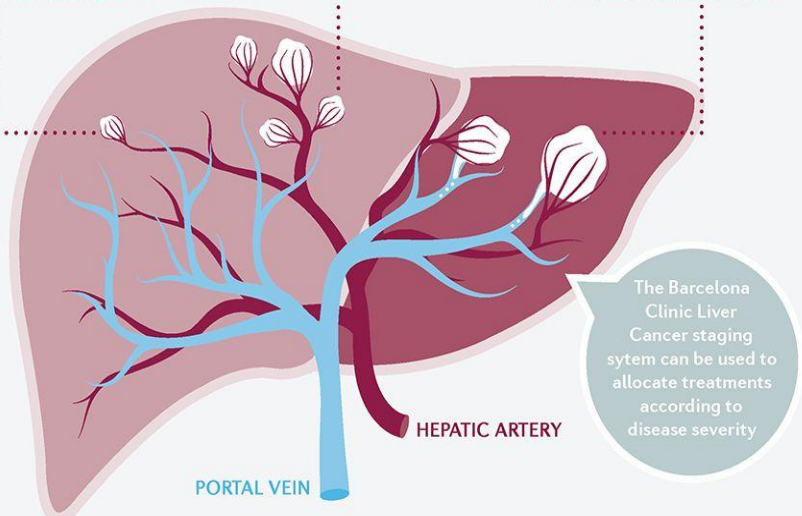


MANAGEMENT

Early-stage HCC is characterized by one or a few small nodules without portal vein invasion and by preserved liver function. Treatment involves liver resection, transplantation or local ablation.

Intermediate-stage HCC involves multiple nodules, preserved liver function and no portal vein invasion or symptoms. Treatment is commonly transcatheter arterial chemoembolization, which delivers chemotherapy directly to the tumour using drug-eluting beads.

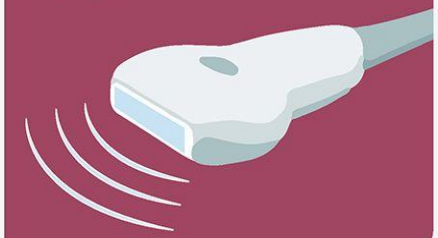
Hallmarks of advanced disease are portal vein invasion, metastases and/or symptoms. Treatment with the multikinase inhibitor sorafenib increases survival by approximately 3 months.



The Barcelona Clinic Liver Cancer staging sytem can be used to allocate treatments according to disease severity

DIAGNOSIS

HCC can be diagnosed using either invasive (biopsy) or non-invasive (radiological) methods. Patients with cirrhosis can be diagnosed radiologically (usually with CT and/or MRI) alone, whereas those who do not have cirrhosis or whose imaging results are inconclusive require a biopsy. HCC symptoms usually do not occur until the disease is advanced, by which time potentially curative treatments are no longer an option. As such, screening of at-risk populations using ultrasonography is important for early diagnosis.



PREVENTION

The risk factors for developing HCC include cirrhosis, alcohol abuse, infection with hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV), and ingestion of the fungal metabolite aflatoxin B1, which is associated with mutations in the tumour supressor gene *TP53*. In addition, metabolic syndrome has been linked to HCC that develops on a non-cirrhotic background. Prevention or treatment of hepatitis B using vaccines or antivirals has reduced the incidence of HCC. With the advent of improved drugs against HCV, it is hoped that similar improvements will be made in populations with high rates of hepatitis C.

OUTLOOK

Despite detailed knowledge of driver genes in HCC, few of these have proven to be druggable targets. Consequently, only one systemic treatment (sorafenib) is currently available for treating this cancer, which improves survival by a few months. Moreover, first-line treatment for early-stage disease remains surgical removal of the affected liver, and no adjuvant therapy has been shown to be effective in this setting. Future progress in these areas will probably involve improved clinical trial design and greater understanding of tumour heterogeneity, which together will enable targeting of treatments to specific subsets of patients.

Designed by Laura Marshall

Article number: 16019; doi:10.1038/nrdp.2016.19; published online 14 April 2016